DIE BIOGENEN AMIN

UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE PHYSIOLOGII UND PATHOLOGIE DES PFLANZLICHEN UNI TIERISCHEN STOFFWECHSELS

VON

M. GUGGENHEIM



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1920

1924
N

Alle Rechte, insbesondere
das der Übersetzung in fremde Sprachen,
vorbehalten.

Copyright 1920 by Julius Springer in Berlin

2628

Vorwort.

Die Grundlagen dieses Buches bilden Literatur-Zusammenstellungen, welche gelegentlich verschiedener Laboratoriumsarbeiten auf dem Gebiete der Eiweißchemie von mir gemacht wurden. Ihre Veröffentlichung wäre voraussichtlich unterblieben, wenn mir nicht durch einen schweren Unfall die Fortsetzung eigener experimenteller Arbeiten unmöglich gemacht worden wäre. Es lag ja auch bereits die vortreffliche Monographie von G. Barger „The Simpler Natural Bases", Longmans, Green and Co. London 1914 vor, welche dasselbe Arbeitsgebiet behandelt. Ich hoffte aber mit dieser neuen Darstellung nicht bloß auf einem mir liebgewordenen Gebiet nach Möglichkeit weiter zu arbeiten, sondern auch durch eine übersichtliche und vollständige Zusammenstellung nach der einen oder anderen Richtung neue Anregungen zu geben. Wenn es mir möglich geworden, diese meine Absicht trotz der großen äußeren Schwierigkeiten — ich mußte mir alles vorlesen lassen — auszuführen, so verdanke ich es vor allem der gewissenhaften und geduldigen Mitarbeit von Fräulein Ilse Schramm. Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Prof. Dr. M. Cloëtta für die Durchsicht des pharmakologischen Teiles, sowie meiner Frau und Herrn Dr. E. Hug für das Lesen der Korrekturen.

Basel, im Juni 1919.

M. Guggenheim.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Die Biochemie hat sich bemuht, die analytisch ermittelten stickstoffhaltigen Produkte des Pflanzen- und Tierreichs in wenige, durch spezifische physiologische Funktionen gekennzeichnete Gruppen einzureihen In der Tat gelingt es ohne Schwierigkeiten, alle bisher aufgefundenen Stickstoffderivate in die Klassen der Eiweißkörper, der Phosphatide und Nucleinsauren zu ordnen oder sie zu diesen als Bausteine oder Stoffwechselendprodukte in Beziehung zu bringen Die eingehendere Forschung verband aber nicht bloß diese großen Etappen durch das Studium der Zwischenreaktionen und durch die Isolierung intermediarer Stoffwechselprodukte, sondern sie brachte auch die Erkenntnis, daß diesen Zwischenstufen nicht immer nur die passive Rolle einer Übergangsstation zukommt, sondern daß sie imstande sind, die Stoffwechselprozesse und die gesamten Lebensvorgange in fundamentaler Weise zu beeinflussen

Biogene Amine. Vom biologischen und chemischen Gesichtspunkte aus laßt sich nun eine Reihe solcher intermediarer Stickstoffprodukte in eine Gruppe zusammenfassen, die in dem vorliegenden Buche kurz mit dem Namen biogene Amine bezeichnet werden sollen Diese vielleicht wenig charakterisierende Bezeichnung mußte deshalb gewahlt werden, weil sich fur die in Betracht kommenden Verbindungen weder auf physiologischer noch auf chemischer Grundlage eine definiertere Benennung finden laßt Wiewohl die größere Zahl der in Frage kommenden Substanzen nachgewiesenermaßen im engen Zusammenhang mit dem Eiweiß und den Eiweißbausteinen steht, so daß sich fur diese der fruher vorgeschlagene Name proteinogene Amine rechtfertigen ließe, so ist es doch kaum richtig, samtlichen hierher gehörigen Substanzen eine direkte Beziehung zu den Eiweißkörpern zuzuschreiben Viele können ebensowohl oder noch richtiger als phosphatidogen oder nucleinogen bezeichnet werden, wahrend fur andere ein unmittel-

barer Zusammenhang mit einer der drei genannten Körperklassen bis jetzt noch nicht nachgewiesen ist.

Ebensowenig läßt sich auf chemischer Basis eine einheitliche und näher bezeichnende Nomenklatur für alle hier in Betracht kommenden Substanzen finden. Die biogenen Amine sind sowohl primäre, wie sekundäre, tertiäre und quaternäre Amine, welche der aliphatischen, fettaromatischen oder heterocyclischen Reihe entstammen. Das einzige allen Gliedern Gemeinsame ist eine auf die Gegenwart einer oder mehrerer Aminogruppen beruhende, mehr oder weniger ausgesprochene basische Natur, welche ihnen größtenteils analoge physikalisch-chemische Eigenschaften, Löslichkeits- und Fällungsverhältnisse verleiht. Die verschiedenen Substanzen werden deshalb schon rein methodisch in unmittelbaren Konnex gebracht, so daß sich bereits aus diesem Grunde eine gemeinsame und umfassende Bearbeitung rechtfertigt. Die biologische Bedeutung der einzelnen Substanzen ist ja sicher eine sehr verschiedene. Neben äußerst aktiven Prinzipien, die noch in der Verdünnung 1 · 1 000 000 000 vitale Reaktionen auszulösen vermögen, finden sich solche, die auch in konzentrierteren Lösungen kaum eine merkliche Wirkung ausüben. Außer chemisch sehr labilen Verbindungen, welche schon durch den Luftsauerstoff und durch erhöhte Temperaturen verändert werden, sind auch resistente Stoffe vorhanden, die den oxydativen und reduzierenden Kräften pflanzlicher und tierischer Organismen gegenüber fast indifferent erscheinen. Aber gerade diese Mannigfaltigkeit verlockt zu einer zusammenfassenden einheitlichen Bearbeitung, denn nicht selten finden sich diese Übergänge in einer und derselben Reihe von Verbindungen, und es erscheint viel aussichtsreicher an diesen zum Teil einfachen chemischen Substanzen die Gesetzmäßigkeiten zu studieren, die zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Konstitution bestehen.

Biogene Amine und Alkaloide. Die Bedeutung der intermediären Stickstoffabkömmlinge wurde wohl zuerst an den Alkaloiden erkannt. Obgleich ihre nahen Beziehungen zur Gruppe der Proteine erst in neuerer Zeit sichtbar geworden sind, so fanden sie doch schon frühe, lange bevor die Begriffe Proteine, Phosphatide und Nucleine geschaffen waren, die weitestgehende Beachtung. Zwar streitet sich die moderne Phytochemie darum, ob den Alkaloiden eine wesentliche Rolle in den Lebensvorgängen der Pflanze zukommt. Sicher aber ist es, daß wir dieser Körperklasse die

wertvollsten therapeutischen Hilfsmittel verdanken und daß ihr Studium die Grundlage der modernen experimentellen Pharmakologie geworden ist, und auch der Physiologie viel Aufklärung gebracht hat.

Wenn sich dieser Zweig der Biochemie so frühzeitig zur Blüte entwickelt hat, so war dies nicht bloß in der praktischen Bedeutung, sondern vor allem in den methodischen Verhältnissen begründet, welche in der Alkaloidchemie äußerst günstig lagen. Die ausgesprochene basische Natur, die Wasserlöslichkeit der Salze, die Löslichkeit der freien Basen in organischen Lösungsmitteln, ihre große Krystallisationsfähigkeit, ihre Fällbarkeit durch spezifische Reagenzien, ihr relativ reichliches Auftreten in den Pflanzen und ihre besonderen Farbenreaktionen, dies alles waren Umstände, welche die Isolierung und Reindarstellung und damit die ganze Forschung außerordentlich erleichterten. Für alle übrigen biogenen Amine liegen die Verhältnisse weit ungünstiger. Die freien Basen sind oft nicht oder schwierig krystallisierbar, sie sind wenig löslich in organischen Lösungsmitteln, sie kommen meistens in geringer Menge vor und oft gemeinsam mit anderen Derivaten von ähnlichen Eigenschaften. All dies erschwert naturgemäß ihre Isolierung und macht eine Reindarstellung oft illusorisch. Es ist daher nicht zu verwundern, daß die Fortschritte in der Erforschung dieser Körperklasse nur allmählich erfolgten. Nirgends so wie hier läßt sich feststellen, daß die Entwicklung der Wissenschaft eine Entwicklung der Methodik ist.

Biogene Amine und Fäulnis (Ptomaine). Die Bildung der biogenen Amine vollzieht sich sowohl durch intracellulare, fermentative Vorgänge in Pflanzen und Tieren, als auch durch bakterielle Zerlegung des Stickstoffmaterials. Namentlich mit letzterem Prozeß ist das Studium dieser Körperreihe von jeher verknüpft gewesen. Das Auftreten alkaloidähnlicher, mehr oder weniger giftiger Bestandteile in faulenden Pflanzen und Tieren, wurde schon früher wiederholt beobachtet (Dupré, Bergmann und Schmiedeberg, Zuelzer und Sonnenschein). Die ersten aber, welche gelegentliche Befunde zu einer systematischen Forschung erweiterten, waren Selmi und Gautier, welche beide fast gleichzeitig durch gerichtlich-chemische Fragestellungen auf dieses Arbeitsgebiet gelenkt wurden. Bei Anwendung der für die Alkaloidgewinnung ausgearbeiteten Extraktionsverfahren auf große Mengen faulenden tierischen und pflanzlichen Materials

gelangten sie zu einigermaßen definierten basischen Substanzen. Es ist namentlich das Verdienst von Gautier, die Trennung dieser Gemische mit Hilfe der verschieden löslichen Platin- und Goldsalze bis zu einem gewissen Grade ermöglicht, und durch deren Elementaranalyse eine exaktere Grundlage für ihre Charakterisierung und Identifizierung gegeben zu haben (vgl. auch Oechsner de Coninck). Seitdem Brieger durch Verwendung neuer Fällungs- und Trennungsmittel diese Methoden erheblich vermehrt und verbessert hat, ist die Reindarstellung und die chemische Identifizierung der Ptomaine bis heute das Fundament der ganzen Fäulnis-Chemie geblieben. Wenn man das Wesen der Fäulnis, wie dies wohl richtig ist, in einer Zerlegung komplizierterer organischer Stickstoffverbindungen durch anaerobe Bakterien erblickt, so ist es begreiflich, daß die zunehmenden Erfahrungen der Bakteriologie und die sich stetig entwickelnde Eiweiß-, Phosphatid- und Nucleinchemie bis heute einen andauernden Fortschritt in der Erkenntnis der Fäulnisvorgänge bedeuten.

Biogene Amine in der Pathologie. Die durch Selmi, Gautier und Brieger begründete Ptomainforschung war durch praktische Forderungen der gerichtlichen Medizin eingeleitet worden. Es war eine verlockende Aufgabe für die Bakteriologie und Mykologie die gewonnenen chemischen Erkenntnisse auch in anderen Forschungsgebieten anzuwenden. Vor allem lag es nahe, die akuten Vergiftungserscheinungen bei den Infektionskrankheiten auf die Bildung toxischer Stoffwechselprodukte unter der Einwirkung spezifischer Bakterien zurückzuführen. Lassen sich bestimmte alkaloidartige Produkte als spezifische Bakterientoxine definieren? Diese Frage hat eine Reihe von Forschern beschäftigt. Allerdings zunächst ohne den gewünschten Erfolg. Es war natürlich kaum möglich, bei dem damaligen Stand der Chemie an ein Problem zu gehen, welches eine gründliche Kenntnis der biochemischen Dynamik und der Eiweißchemie voraussetzt und gänzlich aussichtslos war es, durch Ermittlung eines die Harntoxizität ausdrückenden urotoxischen Koeffizienten (Bouchard) oder durch die Isolierung mangelhaft definierter Verbindungen aus Harn und anderen Körperflüssigkeiten (Pouchet, Griffith) eine eindeutige Antwort auf die gestellte Frage zu erhalten.

Es mag auch heute noch zweifelhaft erscheinen, ob es möglich sein wird, die durch bakterielle Infektionen ausgelösten pathologischen Symptome ganz oder teilweise auf eine chemische Grund-

lage zuruckzufuhren Immerhin haben die diesbezuglichen Arbeiten der letzten Jahre manche Resultate gebracht, die uns diesem Ziele erheblich naher rucken Das Auftreten von Diaminen im Harn und Kot bei Cystinurie (Baumann und Udràntzki) mag zwar nur in entfernterem Zusammenhang mit dieser Erkrankung stehen, ebenso wie die reichliche Bildung von Tetramethylendiamin im Cholerastuhl und in den Reinkulturen von Cholerabazillen Wenn es aber gelingt, durch bestimmte biogene Amine eine gleiche Veranderung des Blutbildes zu erzeugen, wie bei gewissen Formen von anamischen Erkrankungen (Heß und Muller), wenn bei diesen Anamien andererseits im Darm eine pathologische Bakterienflora festgestellt werden kann (Rettger, Herter), wenn es ferner gelingt, aus dem Darm bei gewissen Enteritiden das toxische Imidazolylathylamin zu isolieren und im Kot derselben Patienten ein Bacterium aufzufinden, das in außerordentlichem Maße begabt ist, die an sich völlig ungiftige Aminosaure, Histidin, in dieses Gift zu verwandeln (Berthelot und Bertrand, Bertrand und Berthelot, Mellanby und Twort), so kann eine engere kausale Beziehung zwischen biogenen Aminen und infektiösen Erkrankungen nicht mehr bestritten werden, und die von Metschnikoff vertretene Lehre von der intestinalen Autointoxikation braucht nicht mehr allein an die Indol- und Phenolbildung zu appellieren

Nicht immer wird es möglich sein, die von der Darmwand aus resorbierten basischen Abbauprodukte im Organismus nachzuweisen, da sich der Körper bemuht, die auf die glatte Muskulatur und auf das Nervensystem außerst wirksamen Stoffe, sei es durch Oxydation, sei es durch Paarung, möglichst rasch unschadlich zu machen Nur in ganz besonderen Fallen, wenn die entgiftenden Funktionen der Organe nicht mehr ausreichen, wird es zu eigentlichen Toxamien und Toxurien kommen In den meisten Fallen aber wird die Aufgabe darin bestehen, die durch Oxydation oder Kuppelung harnfahig und unwirksam gewordenen Substanzen nachzuweisen Wenn in Zukunft auch diese Produkte neben der Indoxyl- und den Phenolschwefelsauren die gebuhrende Beachtung der klinischen Medizin finden werden, so darf man mit Recht erwarten, daß manche pathologischen Erscheinungen als Folge einer akuten oder chronischen Zufuhr von Fäulnisbasen erkannt werden

Biogene Amine in der Physiologie der Pflanzen und Tiere. Bei den höheren Pflanzen und Tieren bilden sich die biogenen Amine, soweit sie nicht auf synthetischem Wege entstehen, meistens

durch hydrolytische Vorgange oder aber, es vollzieht sich an den Aminosauren ein Methylierungsprozeß. Die Entstehung biogener Amine durch Decarboxylierung der Aminosauren, welche bei der oben besprochenen durch Bakterien veranlaßten Bildung der Faulnisamine eine so große Rolle spielt, tritt hier in den Hintergrund. Im Eiweißmolekul liegen die Möglichkeiten zur Entstehung biogener Amine in der Protamingruppe, deren Bausteine, die Hexonbasen (Histidin, Arginin und Lysin) ausgesprochen basische Eigenschaften besitzen. Daß Änderungen in der Menge oder im Verhaltnis dieser basischen Aminosäuren bei physiologischen und pathologischen Prozessen eine große Bedeutung besitzen, ist schon in den Arbeiten von Kossel und Schulze deutlich zutage getreten. Auf ihren Einfluß in der Ernahrungsphysiologie ist in neuerer Zeit namentlich durch die Arbeiten von Hopkins, Osborne und Abderhalden aufmerksam gemacht worden. Der hydrolytische Abbau der Nucleinsauren fuhrt zu den Purin- und Pyrimidinbasen, Substanzen, die zusammen mit gewissen lebenswichtigen Aminosäuren, vielleicht jenen, in neuerer Zeit mehr beachteten akzessorischen Ernahrungsfaktoren zugrunde liegen, welche vorläufig noch durch den unklaren Begriff „Vitamine" umkleidet werden. Die Phosphatide liefern bei ihrer Zerlegung das stark basische Cholin und den Aminoathylalkohol. Die Methylierung der Aminosauren ist namentlich in der Pflanzenwelt haufig und fuhrt dort zu der mannigfaltigen Reihe der Betaine. Ob das Auftreten primarer, sekundarer und tertiarer Amine, das in der letzten Zeit sowohl in der Pflanzen- wie in der Tierwelt vereinzelt beobachtet worden ist, an das Vorhandensein decarboxylierender, an den Aminosauren sich betatigender Fermente geknüpft ist, ist unentschieden. Doch legt das Vorkommen von Oxyphenylathylamin im Sekret des Tintenfisches und in der Mistel, die Bildung von Adrenalin in der Nebenniere, von Hordenin in der keimenden Gerste diesen Gedanken sehr nahe. Auf jeden Fall ist es einleuchtend, daß der Organismus die Möglichkeit, aus dem pharmakologisch indifferenten Eiweißmaterial nach Bedarf wirksame, mit der Saftebahn leicht transportierbare Stoffe zu bilden, nicht ungenutzt laßt. Vielleicht sind die Organe innerer Sekretion Pradilektionsstellen fur solche Vorgange. Zum mindesten wurde alles, was wir uber das einzige bis jetzt chemisch bekannte Hormon, das Adrenalin, wissen, dieser Ansicht nicht entgegenstehen und das chemisch einigermaßen erforschte Prinzip der Hypophyse wurde

die Anschauung nur stutzen Die Isolierung und Reindarstellung definierter Produkte ist in allen Fallen, wo sich auf Grund dieser Annahme die Bildung biogener Amine vermuten laßt, der sicherste Weg, die Forschung weiterzufuhren. Bedenkt man aber die geringe Stoffmenge, die hier voraussichtlich in Betracht kommt, ihre chemische Labilitat und vielleicht ihr eigenartiges physikalisches Verhalten, so wird man erkennen, daß dieser Weg ein sehr muhevoller und langwieriger sein wird

Da das vorliegende Buch nicht die gesamten basischen Produkte des Pflanzen- und Tierreichs behandeln will, ist es nötig, den im vorstehenden umfassend geschilderten Begriff der biogenen Amine etwas einzuengen Von vornherein mussen naturlich die Alkaloide abgetrennt werden Die Grenze ist nicht immer eine scharfe, laßt sich aber dadurch finden, daß man die komplizierteren, speziell aber die mehrkernigen Stickstoffderivate ausschließt In gleicher Weise soll den Purinkörpern und den davon abstammenden Pyrimidinbasen keine eingehendere Behandlung zuteil werden. Auch die amidartigen Verbindungen, Harnstoff, Amide der Aminosauren (Asparagin, Glutamin), Hydantoinderivate, die als Produkte der regressiven Stickstoffmetamorphose eigentlich in den Kreis dieser Betrachtungen gehören, können hiervon leicht ausgeschlossen werden, da bei ihnen ein Hauptmerkmal der biogenen Amine, die basische Natur, kaum ausgeprägt erscheint.

Fur die **Einteilung** der ubrigen biogenen Amine ist nach Möglichkeit eine chemische Grundlage gewahlt worden Die allgemeine biologische Bedeutung ließ sich dabei ohne jeden Zwang vollauf berucksichtigen Wir gelangten dabei zur folgenden Einteilung

I Die Alkylamine (Methyl-, Dimethyl-, Trimethyl-, Athyl-, Butyl-, Amylamin)

II Die Alkanolamine (Aminoathylalkohol, Cholin, Muscarin und Glucosamin)

III Die Neuringruppe

IV Die Diamine (Putrescin, Cadaverin, Ornithin und Lysin).

V. Die Guanidinverbindungen (Guanidin, Methylguanidin, Agmatin, Arginin, Kreatin und Kreatinin).

VI. Die Imidazolverbindungen (β-Imidazolyläthylamin, Histidin und Carnosin)

VII Die Betaine und ω-Aminosäuren

VIII Die Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine (Phenylathylamin, Oxyphenylathylamin, Adrenalin)
IX Indolathylamin

Die vorstehende chemische Einteilung war einer biologischen Gruppierung vorzuziehen Eine solche hatte entweder die Muttersubstanzen oder die biologische Bedeutung der biogenen Amine ins Auge zu fassen. Ersteres ist deshalb schwierig, weil es von vielen Aminen nicht feststeht, ob sie von Phosphatiden oder von Eiweißsubstanzen abzuleiten sind, oder ob sie einem synthetischen Prozeß ihre Entstehung verdanken Je nach dem Ort oder der Art des Auftretens ist die eine oder die andere Möglichkeit in Erwagung zu ziehen Noch schwieriger und unsicherer erscheint eine auf die biologische Bedeutung gestutzte Klassifikation Die Frage, ob ein Amin als Stoffwechselendprodukt (Aporrhegma), als Baustein oder Energiequelle, als Reizstoff (Hormon, Vitamin) oder als Toxin (Ptomain) aufzufassen ist, kann oft kaum entschieden werden und die Antwort wird eine grundverschiedene, je nachdem man den Stoffwechsel der Bakterien, der Pflanzen oder der Tiere berucksichtigt

Da die einzelnen Amine in buntem Gemisch nebeneinander auftreten, wurde auch das Vorkommen in Faulnisprodukten, pflanzlichen und tierischen Extrakten, in Blut, Harn, Gewebssaften kein ubersichtliches Einteilungsprinzip darstellen Dagegen schafft die chemische Einteilung nicht nur einen systematischen Bearbeitungsplan, sondern sie berucksichtigt auch die hauptsächlichsten Methoden, welche bei der Erforschung dieser Körperklasse angewendet worden sind Diese Methoden beruhen im wesentlichen auf der verschiedenen Fallbarkeit der einzelnen Amine in Form ihrer Salze oder Doppelsalze Durch Ausnutzung der Löslichkeitsunterschiede gelangte man zu einer systematischen Aufteilung der Gemische in bestimmte Gruppen

Als solche lassen sich vor allem folgende abgrenzen Die fluchtigen Amine, welche aus baryt- oder magnesiaalkalischer Losung mit Wasserdampf flüchtig sind, die Histidingruppe (fallbar durch Quecksilbersalze und Silbernitrat bei neutraler Reaktion), die Argininggruppe (fallbar durch barytalkalische Silbernitratlosung), die Lysingruppe (nicht fallbar durch barytalkalische Silbernitritlösung), die Betain- und Cholingruppe (fällbar durch alkoholische Sublimatlosung und durch Kaliumwismutjodid).

Die gewahlte Einteilung trägt nun im großen ganzen diesen Verhaltnissen Rechnung Grundlegend fur die vorliegende Dar-

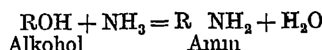
stellung waren aber weder systematische noch methodische Rücksichtnahme, sondern vor allem das Bestreben, die einzelnen Substanzen, vom chemischen Gesichtspunkte aus, zu charakterisieren, ihre pharmakologischen Eigenschaften, soweit sie bekannt sind, wiederzugeben, die genetischen Beziehungen bestmöglichst aufzuklären und aus all diesen Tatsachen Anhaltspunkte für die physiologische Bedeutung der biogenen Amine zu gewinnen.

Allgemeines über biogene Amine.

Entstehung biogener Amine.

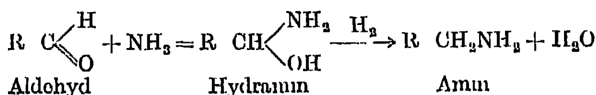
Die mehr oder minder ausgeprägte Basizität, welche die allen biogenen Aminen gemeinsame Eigenschaft darstellt, beruht auf der Anwesenheit einer primären, sekundären, tertiären oder quaternären Aminogruppe, welche an einen aliphatischen, fettaromatischen oder hetreocyclischen Kohlenwasserstoffrest gebunden ist. Die Bildung solcher Amine in der Natur erfolgt entweder durch Synthese oder durch Abbau.

Wir bezeichnen die Entstehung eines biogenen Amins als synthetisch, wenn Ammoniak in ein stickstofffreies oder nicht basisches Molekül eintritt, ihm so die Grundeigenschaft der biogenen Amine, die Basizität, verleihend. Im wesentlichen handelt es sich dabei um die Verbindung eines Alkyl- oder Phenylalkylrestes mit Ammoniak, das als Nährstoff oder als Produkt des regressiven Eiweißabbaues den synthetisierenden Zellen zur Verfügung steht. Wenn man die biochemischen Verhältnisse berücksichtigt, ist diese Vereinigung nach zwei verschiedenen chemischen Vorgängen möglich, je nachdem man in einem Alkohol oder Aldehyd die in Reaktion tretenden stickstofffreien Komponenten erblickt. Nach der ersteren Annahme vollzieht sich die Bildung des Amins nach der einfachen Gleichung



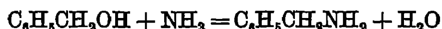
$$\underset{\text{Alkohol}}{ROH} + NH_3 = \underset{\text{Amin}}{R \cdot NH_2} + H_2O$$

Die zweite Annahme setzt die Bildung eines intermediären Additionsproduktes, eines Aldehydammoniaks (Hydramins) voraus, aus welchem dann, durch einen reduktiven Vorgang das biogene Amin hervorgeht



$$\underset{\text{Aldehyd}}{R \cdot C\begin{matrix} H \\ O \end{matrix}} + NH_3 = \underset{\text{Hydramin}}{R \cdot CH\begin{matrix} NH_2 \\ OH \end{matrix}} \xrightarrow{H_2} \underset{\text{Amin}}{R \cdot CH_2NH_2} + H_2O$$

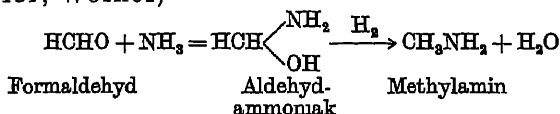
Es ist noch unentschieden, welche der beiden synthetischen Bildungsweisen vom biologischen Gesichtspunkte aus die wahrscheinlichere ist, da sowohl Alkohole wie Aldehyde im Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere intermediar auftreten Chemische Analogien besitzen wir fur beide Reaktionen Daß sich Methylalkohol und Ammoniumchlorid bei höherer Temperatur (300°) unter Bildung von Methylamin vereinigen können, ist schon von Berthelot beobachtet worden Sabatier und Maihle haben in neuerer Zeit gezeigt, daß es gelingt, durch Überleiten eines Gemisches aus Ammoniak und einem Alkohol uber erhitzte Thorerde oder Aluminiumoxyd die Vereinigung der beiden Komponenten zu dem entsprechenden Amin herbeizufuhren; so entsteht aus Benzylalkohol und Ammoniak beim Überleiten uber Thoroxyd bei 300—350° Benzylamin



$$C_6H_5CH_2OH + NH_3 = C_6H_5CH_2NH_2 + H_2O$$

Das anorganische Oxyd wirkt bei diesem Vorgang als Katalysator, vielleicht unter intermediarer Esterbildung Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß in der lebenden Zelle unter dem Einfluß katalytisch wirksamer Kräfte derselbe Vorgang schon bei niedriger Temperatur stattfindet

Die zweite Möglichkeit, die Entstehung eines Amins aus Aldehyd und Ammoniak, illustriert sich an der Darstellung von Methylamin aus Formaldehyd und Ammoniak (Brochet und Cambier, Werner)

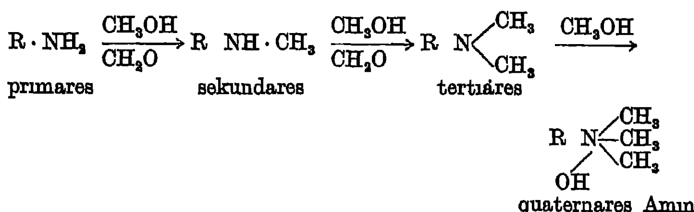


$$\underset{\text{Formaldehyd}}{HCHO} + NH_3 = \underset{\text{Aldehyd-ammoniak}}{HCH\langle^{NH_2}_{OH}} \xrightarrow{H_2} \underset{\text{Methylamin}}{CH_3NH_2} + H_2O$$

Die Reduktion des intermediar gebildeten Hydramins zum Methylamin erfolgt durch ein zweites Molekul Formaldehyd, welches sich dabei zu Ameisensäure oxydiert Formaldehyd, der als Assimilationsprodukt in der Pflanze, als Oxydationsprodukt im Tierkörper auftritt, kann daher als methylierendes Agens sehr wohl in Betracht gezogen werden (Pictet, Lob, Thompson).

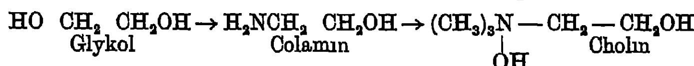
Das in der einen oder anderen Weise gebildete primäre biogene Amin kann nun durch Eintritt weiterer Alkylreste in ein sekundares, tertiares und quaternares Amin verwandelt werden In der Regel beschrankt sich diese fortschreitende Alkylierung auf eine Methylierung, d h auf den Eintritt des Methylrestes, der in der Form von Methylalkohol oder Formaldehyd zur Verfugung steht.

Die erschöpfende Methylierung veranschaulicht sich durch folgendes Schema



in welchem entweder der Methylalkohol oder der Formaldehyd als methylierendes Agens auftritt In letzterem Falle ist jeweils ein unbestandiges Hydramin als Zwischenprodukt einzuschalten

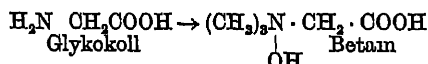
Die fortschreitende Methylierung zeigt sich in verschiedenen Gruppen der biogenen Amine Ein typisches Beispiel fur erschöpfende Methylierung bildet die Entstehung von Cholin



auf die weiter unten noch naher eingegangen wird

In anderen Fallen, wie beim Adrenalin oder Kreatinin bleibt die Methylierung schon beim sekundaren Amin stehen, wahrend beim Hordenin S 256 und beim Trimethylamin die tertiare Base das Endstadium des Methylierungsprozesses darstellt

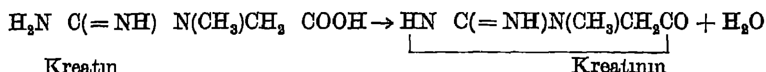
Ein Spezialfall der erschöpfenden Methylierung ist die Betainbildung. Hier fallt der Methylierung nicht ein primares Amin, sondern eine Aminosaure anheim



Durch den Übergang der primaren Aminogruppe in ein quaternares Ammoniumderivat wird die Basizitat des Stickstoffs wesentlich erhöht Der Einfluß der sauren Carboxylgruppe wird ausgeschaltet und die amphoter oder schwach sauer reagierende Aminosäure nimmt basischen Charakter an

Während in den Betainen die basische Natur dadurch zum Ausdruck gelangt, daß das am selben Molekul befindliche Carboxyl durch innere Salzbildung gleichsam außer Funktion gesetzt wird, ergibt sich in anderen Fällen durch innere Anhydridbildung eine Zurückdrängung der sauren Eigenschaften und damit ein Vor-

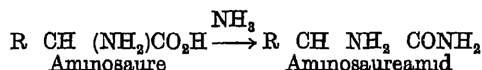
walten der basischen Natur. So wird das wenig basische Kreatin durch intramolekulare Wasserabspaltung und Ringschließung zum basischen Kreatinin



$$H_2N \cdot C(=NH) \cdot N(CH_3)CH_2 \cdot COOH \rightarrow \underline{HN \cdot C(=NH)N(CH_3)CH_2CO} + H_2O$$

Kreatin Kreatinin

Die Monoaminosäuren können auch durch Eintritt weiterer Ammoniak- oder Aminreste basische Natur erwerben. Es besteht zwar wenig Wahrscheinlichkeit, daß sich eine Monoaminosäure, z. B. α-Aminovaleriansäure $CH_3CH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$ durch Eintritt von Ammoniak direkt in eine Diaminosäure, α—δ-Diaminovaleriansäure (Ornithin) verwandeln kann. Hingegen werden beim Aufbau und Umbau des Proteinmoleküls die sauren Carboxylgruppen der Monoaminosäuren oft durch Ammoniak oder Amin verankert.

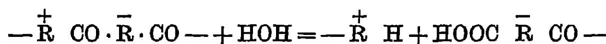


$$R \cdot CH \cdot (NH_2)CO_2H \xrightarrow{NH_3} R \cdot CH \cdot NH_2 \cdot CONH_2$$

Aminosäure Aminosäureamid

Solche Amidosäureamide sind das Asparagin und das Glutamin, ersteres das Amid der Asparaginsäure, letzteres das der Glutaminsäure. Auch die Polypeptide, Peptone und Albumosen sind bekanntlich amidartig verkettete Aminosäuren. Die Amidbildung erhöht jedoch die Basizität nur in geringem Maße.

Den im vorstehenden besprochenen Bildungsweisen biogener Amine liegen synthetische Prozesse zugrunde. Doch ist es der lebenden Zelle auch möglich, durch Abbau eines komplizierter gebauten stickstoffhaltigen Moleküls zu basischen Körpern zu gelangen. Am einfachsten geschieht dies durch eine Hydrolyse, die sich an esterartigen oder amidartig verknüpften Molekülen nach folgendem Schema betätigt:

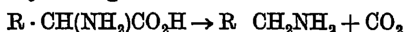


$$-\overset{+}{R} \cdot CO \cdot \overset{-}{R} \cdot CO - + HOH = -\overset{+}{R} \cdot H + HOOC \cdot \overset{-}{R} \cdot CO -$$

wo $\overset{+}{R}$ eine mehr basische Komponente und $\overset{-}{R}$ eine mehr saure Komponente bedeutet. In der nicht veränderten Substanz waren die sauren und basischen Eigenschaften einigermaßen im Gleichgewicht, d. h. die Substanz reagierte amphoter. Durch die hydrolytische Loslösung des sauren Restes werden die basischen Eigenschaften des anderen manifest. In dieser Weise entstehen biogene Amine, wenn unter dem Einfluß phosphatidspaltender Fermente Aminoäthylalkohol oder Cholin aus den Lecithinen frei wird, wenn

durch proteolytische Fermente aus dem amphoteren Eiweißmolekul basische Aminosauren, Arginin, Histidin, Lysin losgelöst werden

Was sich bei der Hydrolyse von Proteinen und Phosphatiden an einem Molekularkomplex abspielt, namlich die Abtrennung der basischen von neutralisierenden sauren Gruppen, vollzieht sich bei der Decarboxylierung der Aminosauren am einzelnen Molekul.



$$R \cdot CH(NH_2)CO_2H \rightarrow R \quad CH_2NH_2 + CO_2$$

Was bei der Amidierung und Methylierung nur in beschranktem Maße erreicht wird, die Entfaltung der im Aminosauremolekul latenten basischen Eigenschaften, wird hier in weit wirksamerem Maße durch vollstandige Eliminierung der Carboxylgruppe erzielt Der Decarboxylierungsprozeß ist denn auch eine hervorragende Quelle biogener Amine Namentlich die Mikroorganismen sind imstande, die Aminosauren in dieser Weise zu verandern. Doch ist diese Fahigkeit keineswegs auf die Bakterienwelt beschrankt Sie findet sich, wenn schon in minder hervortretendem Maße, auch in höheren Pflanzen und ist, wie dies in der Einleitung schon hervorgehoben wurde, auch den Tieren nicht abzusprechen Ein strikter Beweis hierfur ware die Isolierung von Fermenten, welche auch in vitro die Carboxylgruppen der Aminosauren abzuspalten vermögen Die Isolierung von außerhalb der Zelle wirksamen, die Aminosauren decarboxylierenden Fermenten ist aber schließlich auch bei Bakterien, denen doch decarboxylierende Fahigkeiten unbedingt zugeschrieben werden mussen, bis jetzt nicht gelungen Ob dies an methodischen Schwierigkeiten liegt, oder ob die Wirksamkeit dieser Decarboxylasen an eine feinere Struktur der Plasmabestandteile gebunden ist, welche bei jeder Aufarbeitung des Materials geschadigt werden, muß die weitere Forschung entscheiden.

Isolierung und Trennung der biogenen Amine.

Die basische Natur befahigt die biogenen Amine zur Bildung von Salzen mit anorganischen und organischen Sauren Außerdem sind die Amine imstande, mit Schwermetallsalzen komplexe Verbindungen einzugehen, d h. Doppelsalze zu bilden

Hier sind namentlich die Doppelverbindungen mit Platinchlorid $PtCl_4$ und Goldchlorid $AuCl_3$ zu erwahnen. Erstere sind fast immer nach dem Typus $(Am \; HCl)_2PtCl_4$, letztere nach dem Typus $(Am \; HCl)AuCl_3$ aufgebaut; Am = Amin Auch andere Schwermetallsalze (Zinkchlorid $ZnCl_2$, Quecksilberchlorid $HgCl_2$, Silbernitrat $AgNO_3$, Cadmiumchlorid $CdCl_2$ usw.) und Schwermetalldoppelsalze (Kaliumwismutjodid $KBiJ_3$, Kaliumquecksilber-

jodid $KHgJ_3$) addieren sich an die Amine. Die Zusammensetzung dieser Schwermetalldoppelsalze ist aber nicht so gleichmäßig wie die der Gold- und Platindoppelsalze. Sie variiert nicht nur bei verschiedenen Basen, sondern auch bei demselben Amin, je nach den Fällungs- und Konzentrationsverhältnissen, in welchen die Reagenzien angewendet werden.

Die verschiedene Löslichkeit der Salze und Doppelsalze bildet die Grundlage einer systematischen Aufteilung der in der Pflanzen- und Tierwelt vorkommenden Amine. Die Methoden zur Isolierung und Bestimmung der biogenen Amine sollen in den einzelnen Gruppen ausführlicher besprochen werden. Hier seien nur einige allgemeine, für sämtliche Amine geltende Tatsachen erwähnt.

Bei der Isolierung der biogenen Amine handelt es sich entweder um die Abtrennung aus Extraktivstoffen, Fäulnisgemischen oder Hydrolysaten pflanzlicher oder tierischer Herkunft. Das gewöhnlich in wäßerigen Auszügen zur Untersuchung gelangende Material wird zunächst durch die üblichen Enteiweißungsverfahren von den gelösten Proteinen befreit, falls dieselben nicht durch eine vorgängige Totalhydrolyse zerstört worden sind. Dies wird zum größten Teil durch Hitzekoagulation bei schwach saurer Reaktion gelingen. Die noch in Lösung verbleibenden komplexen Proteinsubstanzen (Albumosen, Peptone) können auf verschiedenen Wegen entfernt werden. Die Ausfällung mit kolloidalen Enteiweißungsmitteln — Mastix, kolloidales Eisenhydroxyd, kolloidales Aluminiumhydroxyd — ist wohl nur in Ausnahmefällen anzuwenden, da die hierbei entstehenden Niederschläge, infolge der stark entwickelten Oberfläche die Amine in beträchtlicher Menge festhalten. Die adsorbierten Amine können nur schwierig, bisweilen gar nicht mehr ausgewaschen werden. Verluste durch Adsorption treten auch sonst auf, wenn Aminlösungen mit fein verteilten, amorphen oder krystallinischen Niederschlägen (Talkum, Kaolin, Blutkohle, Bariumsulfat, Bleisulfid usw.) in Berührung kommen, ein Umstand, auf den bei der Aufarbeitung von Amingemischen stets zu achten ist.

Als Spezialfall einer kolloiden Ausflockung kann die, namentlich von Kutscher und von Ackermann häufig angewendete Tanninmethode betrachtet werden.

Man fällt die zu behandelnde Lösung bei schwach saurer Reaktion mit einer konzentrierten (5%) wäßerigen Tanninlösung so lange, als noch ein Niederschlag entsteht. Ein Überschuß ist zu vermeiden, da ein solcher auf die ausgeflockten Kolloide wieder lösend einzuwirken vermag. Das Filtrat der Tanninfällung wird von gelöster Gerbsäure durch Zugabe warmer Baryt-

lösung befreit. Man fügt von letzterer so viel zu, bis die überstehende Flüssigkeit eine leichte Rotfärbung zeigt, filtriert und entfernt den Überschuß von Baryt mit Schwefelsäure. Die überschüssige Schwefelsäure wird gleichzeitig mit einer noch vorhandenen geringen Menge gelöstem Tannin dadurch entfernt, daß man frisch gefälltes Bleioxyd bis zur schwach alkalischen Reaktion zufügt.

Durch diese Behandlung befreit man die Lösung nicht bloß von Peptonen und Albumosen, sondern auch von Pigmenten und anderen Substanzen, deren Anwesenheit die Abtrennung und Reindarstellung der biogenen Amine wesentlich erschweren kann. Dagegen ist das Verfahren nicht frei von dem Nachteil der anderen kolloiden Enteiweißungsmittel. Die im Gerbsäureniederschlag durch Adsorption festgehaltene Aminmenge vergrößert sich noch bei Anwesenheit von basischen Substanzen, die mit Gerbsäure ziemlich schwer lösliche Salze bilden (Krimberg, Gulewitsch). Dieser Fehler soll jedoch nur gering sein, wenn die Tanninfällung bei schwach saurer Reaktion erfolgt.

Zur Reinigung der Extrakte wird häufig auch Bleiacetat verwendet, die Fällung wird gewöhnlich mit einer konzentrierten Lösung von Bleiacetat bei schwach essigsaurer Reaktion vorgenommen. Der Niederschlag — ein Gemisch der Bleiverbindungen von Zucker und anderen Kohlenhydraten, niedrigen und hochmolekularen Fettsäuren — reißt ebenfalls die zu entfernenden Kolloid- und Farbstoffe nieder. Die Abscheidung des überschüssigen Bleies als Bleisulfid oder als Sulfat, bisweilen auch als Oxalat, vermag dann im Filtrat noch eine weitere Reinigung zu bewirken.

Eine Trennung der krystalloiden, biogenen Amine von hochmolekularen wasserlöslichen Kolloiden wird sich in einzelnen Fällen auch durch Dialyse erzielen lassen. Man wird aber diese Methode weniger häufig benutzen, da sie auf große Flüssigkeitsmengen im Laboratorium nicht gut anzuwenden ist und ziemlich viel Zeit in Anspruch nimmt. Letzterer Umstand bedingt auch sekundäre, fermentative oder bakterielle Prozesse, die aus anwesendem stickstoffhaltigem Material Amine zu bilden oder vorhandene Amine zu zerstören vermögen.

Der in der einen oder anderen Weise gereinigte Extrakt wird oft, ehe man an die Fraktionierung der Amine geht, von anorganischen Substanzen und gewissen Aminosäuren dadurch befreit, daß man die zum Sirup eingedickte, schwach essig-, salz- oder schwefelsaure Lösung mit 90%igem Weingeist extrahiert. Dieser nimmt fast alle biogenen Amine auf und läßt die anorganischen und nicht

aminartigen organischen Verbindungen im Ruckstand Noch vollstandiger wird die Extraktion bei Verwendung von Methylalkohol oder von Aceton als Extraktionsmittel Man kann die zum Sirup eingedickten Extrakte auch durch ein feinkorniges, oder pulveriges Material — Gips, Sand — aufsaugen und dieses in einem Extraktionsapparat mit dem geeigneten organischen Losungsmittel ausziehen (Barger und Walpole, Torquati, Frankel)

Nach diesen mehr vorbereitenden Operationen beginnt die eigentliche Aminbestimmung bezw -Isolierung in der Regel durch die Ausfallung der Amine vermittels der durch Drechsel in die Biochemie eingefuhrten Phosphorwolframsaure Die Ausfallung erfolgt in neutraler, noch haufiger aber, in 3—5 $^0/_0$ iger salz- oder schwefelsaurer Lösung Die meisten biogenen Amine bilden unter diesen Bedingungen schwer lösliche, sich leicht absetzende flockige oder krystallinische Phosphorwolframate, in der Regel von der Zusammensetzung $Am_3H_3PO_4$, $12\,WO_3$, XH_2O, wo Am ein einsauriges Amin bedeutet (Drummond) Man fugt so viel von dem Reagens hinzu, daß in der Lösung ein geringer Überschuß — etwa 2—3 $^0/_0$ freie Phosphorwolframsaure vorhanden ist Ein größerer Überschuß ist wegen dessen lösender Wirkung auf bereits gefallte Phosphorwolframate zu vermeiden Da auch Ammoniak und Kalisalze mit der Phosphorwolframsaure schwer lösliche Salze geben, trennt man die Ammonium- und Kaliumsalze zweckmaßig vor der Ausfallung mit Phosphorwolframsäure so weit als möglich ab Die Abtrennung des Ammoniaks erfolgt mit den andern fluchtigen Aminen — Methyl-, Dimethyl-, Trimethyl-, Butyl-, Amylamin — durch Destillation in schwach alkalischer Lösung (Baryt, Magnesia) Die Kaliumsalze bleiben größtenteils bei der vorerwahnten Extraktion mit Alkohol oder Aceton im unlöslichen Ruckstand

Die nach etwa 24 Stunden abfiltrierten, gut ausgewaschenen Phosphorwolframate werden durch fein gepulvertes oder gelöstes Barythydrat wieder zerlegt Dabei bildet sich schwerlösliches Bariumphosphorwolframat, wahrend die Basen mit uberschussigem Baryt in die wäßrige Lösung ubergehen Um die Zerlegung zu erleichtern, kann man die Phosphorwolframate vor dem Zusatz des Baryts mit Aceton oder Acetonwasser behandeln (4 Teile Aceton, 3 Teile Wasser) Die meisten sind darin leicht löslich (Wechsler) und setzen sich dann rascher und vollstandiger mit dem Baryt um, als bei der bloßen Digestion oder beim Zerreiben Auch eine

Zerlegung in saurer Lösung ist unter Umstanden vorteilhaft Zu diesem Zwecke fugt man zu den Phosphorwolframaten Salz- oder Schwefelsaure und extrahiert die freie Phosphorwolframsaure mit Äther oder einem Gemisch von Amylalkohol und Ather (Jacobs, van Slyke), in welchem sie leicht löslich ist

Hat man die Zerlegung mit Baryt vorgenommen, so wird die resultierende barytalkalische Aminlösung durch Einleiten von Kohlensaure oder durch Schwefelsaure von Barium befreit Nach Zerlegung durch Sauren neutralisiert man mittels Baryt Die vom Bariumcarbonat oder -sulfat filtrierte Lösung enthalt die Amine als Carbonate oder Sulfate

Man fugt nun zur neutralisierten Basenlosung Silbernitrat Hierbei erfolgt bei Anwesenheit von Chloriden Abscheidung von Silberchlorid Bei Gegenwart von Purinbasen (Hypoxanthin, Adenin) werden diese als Silberverbindungen — Silberniederschlag I — ausgefallt

Um die im Filtrat des Silberniederschlages I befindlichen biogenen Amine voneinander zu trennen, sind verschiedene Methoden ausgearbeitet worden Grundlegend fur alle ist das Verfahren von Kossel und Kutscher Dieses teilt die Basen in drei Fraktionen, in die Histidinfraktion, fallbar durch eine neutrale oder sehr schwach alkalische Silbernitratlosung, in die Argininfraktion, fallbar durch eine stark barytalkalische Silbernitratlösung und in die Lysinfraktion, welche durch Silbernitrat nicht gefallt wird Die Lysinfraktion laßt sich dann ihrerseits noch weiter aufteilen in Basen, welche schwer lösliche Pikrate geben (Diaminfraktion) und in die mit Sublimat abscheidbaren Ammoniumbasen der Cholin- und Betaingruppe

Das ursprungliche Kossel-Kutschersche Verfahren war hauptsachlich fur Eiweißhydrolysate ausgearbeitet worden Seine Anwendung auf die komplizierteren Gemische der Extraktivstoffe der Faulnis und Harnbasen machten eine Reihe von Modifikationen notwendig (Kutscher, Ackermann), die namentlich darin bestehen, daß die drei Hauptfraktionen durch Quecksilber-, Platin-, Gold- und Cadmiumsalze, Pikrolon- und Pikrinsäure weiter aufgeteilt werden

Gulewitsch und Krimberg fallen aus der Lysinfraktion die Ammoniumbasen (Betaine und Cholin) als schwerlösliche Wismutjodiddoppelsalze mit Hilfe des Krautschen oder Diagen-

dorffschen Reagens[1]), Kaliumwismutjodid Die Wismutjodidverbindungen werden durch Bleioxyd zerlegt, die Basen von Bleioxydjodid abfiltriert und in alkoholische Lösung übergeführt und mit Sublimat gefällt

Nur in speziellen Fällen wird man darauf verzichten, die Gesamtheit der Basen aus den vorgereinigten Extrakten oder Hydrolysaten durch die Seite 16 erwähnte sog erste Phosphorwolframsäurefällung niederzuschlagen Immerhin sind einige ältere und neuere Methoden beschrieben, die dieses Reagens umgehen und durch andere Fällungsreagenzien eine Aufteilung des Basengemisches erzielen

Hier ist namentlich das Verfahren von Brieger zu nennen, welches die biogenen Amine in Form ihrer Chloride in alkoholische Lösung überführt Mit alkoholischer Sublimatlösung erfolgt dann eine Fraktionierung in schwer lösliche (fällbare) und leicht lösliche (in Lösung verbleibende) Quecksilberdoppelverbindungen Aus diesen beiden Fraktionen werden die Chloride wieder regeneriert und mit Hilfe ihrer verschieden löslichen Platin- und Golddoppelsalze weiter getrennt Schulze und seine Mitarbeiter verwendeten das Briegersche Verfahren speziell zur Isolierung von Cholin und Betain (vgl S 86)

Auf einer Fällung der Quecksilberdoppelsalze beruht auch das Verfahren von Engeland und Kutscher Dieses verwertet die Tatsache, daß die Abscheidung der Basen eine weit vollständigere wird, wenn man gleichzeitig mit der Sublimatlösung Natriumacetat zusetzt Man fügt abwechselnd die gesättigten waßrigen Lösungen dieser beiden Reagenzien so lange zu, bis eine abfiltrierte Probe der Flüssigkeit bei weiterer Zugabe eines großen Überschusses von kalt gesättigter waßriger Quecksilberchlorid- und Natriumacetatlösung, auch nach längerem Stehen keine Trübung mehr absetzt Der körnige Niederschlag wird mit einem Gemisch von Sublimat und Natriumacetatlösung gewaschen, in verdünnter heißer Salzsäure gelöst, filtriert, das Filtrat von Quecksilber

[1]) Zur Herstellung von Krautschem Reagens löst man einerseits 80 g basisches Wismutnitrat in 200 ccm reiner Salpetersäure 1,18 spez Gew, andererseits 227 g Jodkalium in wenig Wasser und gießt die Wismutlösung langsam und unter Umschütteln in die Jodkaliumlösung, wobei sich der anfangs entstehende braune Niederschlag zur gelbroten Flüssigkeit löst. Nachdem man durch starke Abkühlung den gebildeten Salpeter zur Krystallisation gebracht hat, trennt man die Flüssigkeit ab und verdünnt auf ein Liter

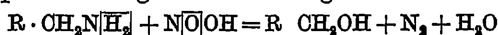
befreit, zum Sirup eingedampft und durch Methylalkohol von anorganischen Beimengungen getrennt Der Rückstand des methylalkoholischen Extraktes enthält dann neben Ammoniumchlorid fast die Gesamtheit der biogenen Amine, welche durch Ausfällung mit alkoholischer Sublimat- und Cadmiumchloridlösung und durch Herstellung der Platin- und Golddoppelsalze voneinander getrennt werden.

Außer diesen allgemeinen Verfahren, nach denen es mehr oder weniger gut gelingt in einer Operation eine Trennung fast sämtlicher bekannter biogener Amine zu erzielen, existieren noch andere einfachere Methoden, welche weniger eine systematische Trennung, als die Isolierung bestimmter Amine oder Amingruppen bezwecken Eine Erwähnung dieser Verfahren soll aber erst im speziellen Teil erfolgen

Chemisches Verhalten der biogenen Amine.

Die typischen Reaktionen der Amine sind vor allem durch die Aminogruppe bedingt und verschieden, je nachdem diese primär, sekundär oder tertiär ist, d h je nachdem ein, zwei oder drei Wasserstoffatome des Ammoniaks durch Alkylradikale substituiert sind Die wichtigsten dieser allgemeinen Aminreaktionen seien nachstehend kurz beschrieben

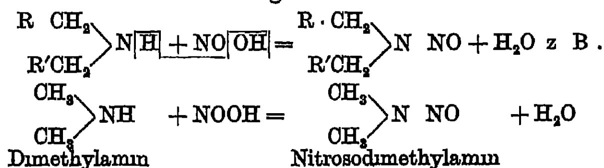
Die Nitritreaktion Primäre Amine reagieren mit Nitriten in saurer Lösung oder mit salpetriger Säure unter Abspaltung der Aminogruppe nach folgender Gleichung



$$R \cdot CH_2N|H_2| + N|O|OH = R\ CH_2OH + N_2 + H_2O$$

Es wird also unter Stickstoffentwicklung das Amin in den entsprechenden primären Alkohol verwandelt. Diese Reaktion liegt einer äußerst bequemen und von van Slyke speziell für die Aminosäuren, die ja auch als primäre Amine aufgefaßt werden können, ausgearbeiteten quantitativen Methode zugrunde, welche den abgespaltenen Stickstoff volumetrisch bestimmt Sie läßt sich in vielen Fällen auch für die Bestimmung der eigentlichen primären Amine anwenden

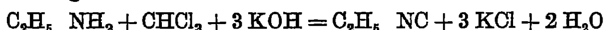
Die sekundären Amine reagieren mit salpetriger Säure in folgender Weise unter Bildung von Nitrosaminen.



Diese Nitrosamine sind ziemlich bestandig, bei den niedern Gliedern mit Wasserdampf destillierbar Mit Salzsaure bilden sie das entsprechende primare Amin zuruck Erwarmt man die Nitrosamine mit Phenol und konzentrierter Schwefelsaure und ubersattigt die mit Wasser verdunnte Probe mit Kali- oder Natronlauge, so treten intensiv blaue bis blauviolette Farbungen auf (Liebermannsche Reaktion)

Tertiare Amine reagieren nicht, oder nur sehr schwierig mit salpetriger Saure

Die Isonitrilreaktion Erwarmt man ein primares Amin in alkoholischer Losung mit Atzkali und einigen Tropfen Chloroform, so findet folgende Reaktion statt:

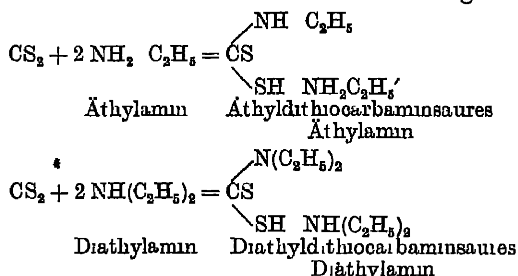


$$C_2H_5 \ NH_2 + CHCl_3 + 3\,KOH = C_2H_5 \ NC + 3\,KCl + 2\,H_2O$$

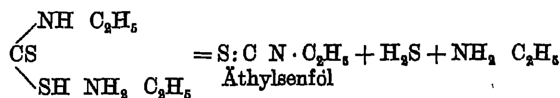
Es entsteht ein Isonitril, dessen intensiver und charakteristischer Geruch sich vortrefflich eignet, um die Anwesenheit eines primaren Amins qualitativ nachzuweisen

Bei der Verwendung alkoholischer Kalilauge ist es manchmal nicht ausgeschlossen, daß das primare Amin erst unter der hydrolytischen Einwirkung dieses Reagenses gebildet wird Man kann diesen Fehler dadurch vermeiden, daß man die auf das primare Amin zu prufende Flussigkeit auf ein kleines Volumen bringt und die Isonitrilreaktion mit Hilfe von Kaliumcarbonat in waßriger Losung vornimmt (Folin)

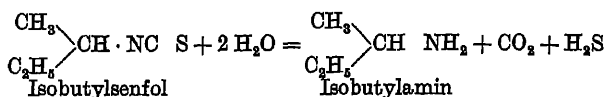
Die Senfolreaktion Sie dient ebenfalls vorzugsweise zur Erkennung der primaren Amine Schwefelkohlenstoff wirkt auf primare und sekundare Amine im Sinne der Gleichungen



unter Bildung von Aminsalzen der Alkyldithiocarbamidsauren. Von diesen spalten die aus den primaren Aminen hervorgegangenen Additionsprodukte mit schwefelabspaltenden Reagenzien (alkoholische Quecksilberchlorid- oder Eisenchloridlösungen) Schwefelwasserstoff ab und es bilden sich die stechend riechenden Senföle nach der Gleichung



Die Senföle besitzen insofern Interesse, als sie in der Pflanzenwelt speziell bei den Kruziferen häufig vorkommen. Ihre Bildungsweise ist noch keineswegs aufgeklärt, doch läßt sich vermuten, daß sie aus Eiweiß evtl. unter intermediärer Bildung von primären Aminen entstehen. Die Senföle, welche durch Hydrolyse mit Wasser oder mit Säure wieder die Amine zurückbilden, z. B. das Isobutylsenföl das Isobutylamin nach der Gleichung:

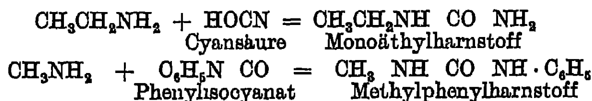


können andererseits auch als Bildungsmaterial für die in den Pflanzen aufgefundenen Amine in Betracht kommen.

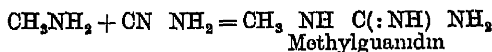
Die Farbenreaktionen. Schließlich können auch die folgenden Farbenreaktionen zur Unterscheidung der verschiedenen Basentypen herbeigezogen werden.

Die Amine der Fettreihe geben mit einer Lösung von Nitroprussidnatrium, die mit Brenztraubensäure $CH_3 \cdot CO \cdot COOH$ versetzt ist, eine violette, auf Zusatz von Essigsäure nach blau umschlagende und dann rasch verschwindende Färbung. Mit Nitroprussidnatrium und Aceton $CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$ tritt, falls ein primäres Amin vorliegt, eine orangerote Färbung auf. Nitroprussidnatrium und Acetaldehyd CH_3CHO enthaltende Lösungen färben sich auf Zusatz eines sekundären Amins blau, während tertiäre Amine keine Färbung hervorrufen.

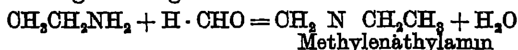
Die primäre Aminogruppe befähigt die Amine zur Addition von Cyansäure $HO \cdot CN$, sowie deren Substitutionsprodukte, Phenyl- und Naphthylcyanat. Es bilden sich dann substituierte Harnstoffe, z. B.



Auch das Amid der Cyansäure, das Cyanamid, $CN \cdot NH_2$, besitzt wie die Cyansäure die Fähigkeit, sich an primäre Amine anzulagern. Die entstandenen Additionsprodukte sind die in Gruppe V besprochenen Guanidinderivate.



Mit Aldehyden reagieren die primären Amine unter Wasseraustritt und Bildung der sog. **Schiffschen Basen**



$$CH_3CH_2NH_2 + H \cdot CHO = CH_2{:}N{\cdot}CH_2CH_3 + H_2O$$
Methylenäthylamin

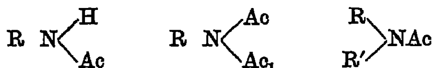
Wahrscheinlich hat man als Zwischenprodukt bei der Schiffschen Reaktion die Bildung eines Aldehydammoniaks (Hydramins)



$$CH_3CH_2NH \cdot CH_2OH$$

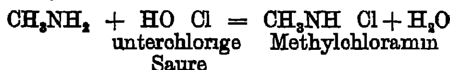
anzunehmen, welches so entsteht, daß der doppelt gebundene Sauerstoffrest der Aldehydgruppe $C\langle{}^{H}_{O}$ unter Anlagerung des Aminrestes in eine Alkoholgruppe verwandelt wird. Ähnliche Schiffsche Basen entstehen bei Einwirkung anderer Aldehyde, z. B. aus Methylamin und Benzaldehyd das Benzalmethylamin $C_6H_5CH{:}N \cdot CH_3$. Die Schiffschen Basen sind in saurer Lösung unbeständig, indem sie das primäre Amin und den Aldehyd wieder regenerieren.

Primäre und sekundäre Amine können sich wie das Ammoniak mit anorganischen oder organischen Säuren unter Bildung von **Amiden** vereinigen. Trialkylamine, welche kein ersetzbares Wasserstoffatom mehr enthalten, sind zur Amidbildung nicht befähigt. Die entstehenden Amide entsprechen den Typen

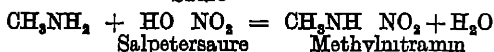


$$R{\cdot}N\langle{}^{H}_{Ac} \qquad R{\cdot}N\langle{}^{Ac}_{Ac_1} \qquad {}^{R}_{R'}\rangle NAc$$

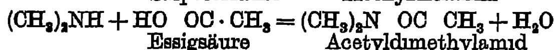
R und R' bedeuten beliebige Alkyl-, Ac und Ac_1 beliebige Acylreste. Die Entstehung dieser Verbindungen läßt sich allgemein so denken, daß die Hydroxylgruppen der anorganischen und organischen Säuren mit einem bezw. zwei Wasserstoffatomen des Amins unter Wasseraustritt reagieren, z. B.



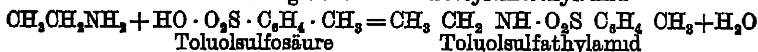
$$CH_3NH_2 + HO{\cdot}Cl = CH_3NH{\cdot}Cl + H_2O$$
unterchlorige Säure — Methylchloramin



$$CH_3NH_2 + HO{\cdot}NO_2 = CH_3NH{\cdot}NO_2 + H_2O$$
Salpetersäure — Methylnitramin



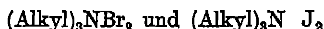
$$(CH_3)_2NH + HO{\cdot}OC \cdot CH_3 = (CH_3)_2N{\cdot}OC{\cdot}CH_3 + H_2O$$
Essigsäure — Acetyldimethylamid



$$CH_3CH_2NH_2 + HO \cdot O_2S \cdot C_6H_4 \cdot CH_3 = CH_3{\cdot}CH_2{\cdot}NH \cdot O_2S{\cdot}C_6H_4{\cdot}CH_3 + H_2O$$
Toluolsulfosäure — Toluolsulfäthylamid

Die S. 19 erwähnten **Nitrosamine** können von diesem Gesichtspunkte aus als Amide der salpetrigen Säure betrachtet werden. Die leicht zersetzlichen Chlor-, Brom- und Jodalkylamine erscheinen als Derivate der unterchlorigen, unterbromigen oder unterjodigen

Säure. Auch die tertiären Amine sind imstande, mit Brom und Jod Additionsprodukte zu bilden, welche der Formel



$$(Alkyl)_3NBr_2 \text{ und } (Alkyl)_3N \cdot J_2$$

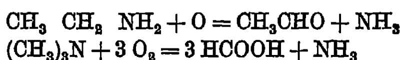
bezw. deren Salzen



$$(Alkyl)_3NBr_2 \cdot HBr \text{ und } (Alkyl)_3N \cdot J_2HJ$$

entsprechen.

Bei der Oxydation der Amine mit Kaliumpermanganat wird der Alkylrest vom Stickstoff getrennt und gleichzeitig zum entsprechenden Aldehyd oder zur entsprechenden Säure oxydiert, z. B. entsteht Acetaldehyd aus Äthylamin, Ameisensäure aus Trimethylamin.

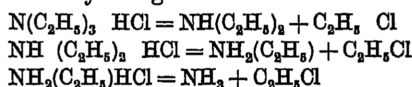


$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot NH_2 + O = CH_3CHO + NH_3$$
$$(CH_3)_3N + 3\,O_2 = 3\,HCOOH + NH_3$$

Während durch Kaliumpermanganat eine Loslösung des Stickstoffs vom Kohlenstoffrest erfolgt, bleibt bei Verwendung anderer Oxydationsmittel z. B. Sulfomonopersäure (Carosche Säure) und von Wasserstoffsuperoxyd die Bindung C—N bestehen. Es resultieren je nachdem verschiedenartige stickstoffhaltige Säurederivate.

Beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure unter den Bedingungen der Kjeldahlschen Stickstoffbestimmungsmethode geben die biogenen Amine ihren gesamten Stickstoff als Ammoniak ab. Zur quantitativen Desamidierung muß bei den einzelnen Aminen die Kjeldahl-Verbrennung verschiedentlich modifiziert werden (Folin, Erdmann, Sorensen).

Eine Abtrennung der Alkylreste von der Amingruppe, eine Entalkylierung, läßt sich nicht bloß auf oxydativem Wege, sondern auch durch Anwendung höherer Temperaturen auf die Haloidsalze der Amine erzielen, hierbei treten die Alkylreste mit dem Halogenatom der Alkylhalogenide aus.



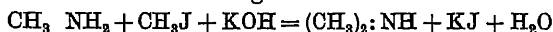
$$N(C_2H_5)_3 \cdot HCl = NH(C_2H_5)_2 + C_2H_5 \cdot Cl$$
$$NH \cdot (C_2H_5)_2 \cdot HCl = NH_2(C_2H_5) + C_2H_5Cl$$
$$NH_2(C_2H_5)HCl = NH_3 + C_2H_5Cl$$

Auf diesem Vorgang beruht im Prinzip die Methode von Herzig und Meyer zur Bestimmung von Stickstoffalkylgruppen. Die in die Jodhydrate übergeführten Alkylamine werden auf hohe Temperatur erhitzt. Das sich abspaltende und sich verflüchtigende Alkyljodid wird in Silbernitratlösung aufgefangen, mit welchem es unter Bildung von Silberjodid reagiert. Die Menge des gebildeten Silberjodids erlaubt dann einen Rückschluß auf die Anwesenheit von Stickstoffalkylresten.

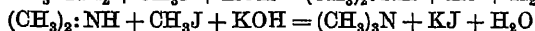
Eine Entmethylierung der Amine laßt sich auch bequem nach der von v Braun ausgearbeiteten Bromcyanmethode erzielen

Ein der Entalkylierung entgegengesetzter Prozeß ist die erschöpfende Alkylierung Diese beruht auf der Tatsache, daß in ein primares Amin mittels Jodalkyl oder Alkylsulfat in alkalischer Lösung weitere Alkylreste eingefuhrt werden können, so daß das primare Amin in ein sekundares und tertiäres Amin und schließlich in die quaternare Ammoniumbase ubergeht Der Vorgang ist also völlig analog der S 10 erwahnten erschöpfenden Methylierung

Die erschöpfende Methylierung des Methylamins verlauft z B in nachstehender Reaktionsfolge



$$CH_3 \cdot NH_2 + CH_3J + KOH = (CH_3)_2 : NH + KJ + H_2O$$



$$(CH_3)_2 : NH + CH_3J + KOH = (CH_3)_3N + KJ + H_2O$$



$$(CH_3)_3N + CH_3J = (CH_3)_4NJ$$

Durch Analyse der als Endprodukt resultierenden quaternaren Ammoniumbase laßt sich ermitteln, wie manche Alkylgruppen in das der erschopfenden Alkylierung unterworfene Amin eingetreten sind, wodurch sich ein Ruckschluß auf dessen Konstitution ergibt

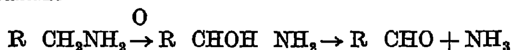
Biochemisches Verhalten der biogenen Amine.

Auch unter dem Einfluß der chemischen Krafte des lebenden Protoplasmas können die biogenen Amine in mannigfaltiger Weise verändert werden Gewisse Amine, die als unentbehrliche Bausteine des Zelleibes betrachtet werden mussen, vereinigen sich unter Wasseraustritt zu höheren molekularen Komplexen So fugen sich die Hexonbasen amidartig zusammen und bilden die Protamine oder den basischen Kern der komplizierten Proteine. Die Alkanolamine, Cholin und Aminoathylalkohol, verknupfen sich esterartig mit Glycerinphosphorsäure zu den Phosphatiden Werden die Amine nicht als Bausteine verwertet, so unterliegen sie synthetischen Umwandlungen oder einem oxydativen Abbau Erstere vollziehen sich namentlich im pflanzlichen Organismus Sie bestehen meistens in einer Methylierung der Aminogruppe oder in der Bildung heterocyclischer Ringsysteme (Pyrrol- und Pyrrolidin-, Pyridin- und Piperidinderivate), die mit den Betainen als einfachste Alkaloide — Protoalkaloide — aufgefaßt werden können

Auch die im Tierkörper entstehenden oder ihm zugefuhrten biogenen Amine können der Methylierung anheimfallen Im allgemeinen betatigen sich hier aber mehr die oxydativen Fahigkeiten,

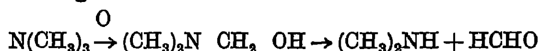
und zwar, entsprechend der Lebhaftigkeit des Stoffwechsels, beim Warmblüter mehr als beim Kaltbluter, beim Karnivoren mehr als beim Pflanzenfresser Am weitesten und raschesten verlaufen die oxydativen Veranderungen unter der Einwirkung von Mikroorganismen speziell der Bakterien

Beim Abbau der biogenen Amine vollziehen sich die reziproken Vorgange wie bei der S 9 und 10 geschilderten Synthese Er besteht also im wesentlichen in einer Loslosung des Ammoniaks von den substituierenden Alkylresten Am leichtesten erfolgt diese Trennung bei den primaren Aminen, schwieriger bei den sekundaren, am schwierigsten bei den tertiaren Den Mechanismus der Reaktion kann man sich auch hier in zweierlei Weise erklaren, entweder vollzieht sich eine oxydative Hydrolyse, welche das Amin in Ammoniak und Alkohol zerlegt $R \cdot NH_2 + H_2O = ROH + NH_3$ oder es entsteht unter Eintritt von Sauerstoff zunachst ein Hydramin als intermediares Zwischenprodukt, das dann in Ammoniak und Aldehyd zerfallt



$$R\ CH_2NH_2 \xrightarrow{O} R\ CHOH\ NH_2 \rightarrow R\ CHO + NH_3$$

Die Entmethylierung des Trimethylamins verlauft nach letzterer Annahme in folgenden Phasen



$$N(CH_3)_3 \xrightarrow{O} (CH_3)_2N\ CH_2\ OH \rightarrow (CH_3)_2NH + HCHO$$



$$NH(CH_3)_2 \xrightarrow{O} CH_3NH \cdot CH_2OH \rightarrow CH_3NH_2 + HCHO$$



$$CH_3NH_2 \xrightarrow{O} CH_2OH \cdot NH_2 \rightarrow HCHO + NH_3$$

Die bei der Oxydation gebildeten stickstofffreien Spaltstucke (Alkohole oder Aldehyde) können verbrannt werden oder sie dienen ebenso wie das freigewordene Ammoniak als Material fur neue Synthesen.

I. Gruppe

Die Alkylamine.

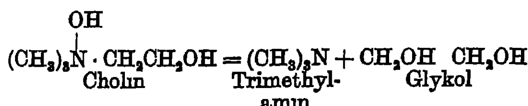
Die in diese Gruppe gehörenden biogenen Amine lassen sich in einfacher Weise von den Aminosauren der Fettreihe ableiten Sie entstehen aus ihnen durch Abspaltung der endstandigen Carboxylgruppe (vgl S 13) Von den bisher bekannten Monoaminofettsauren liefert Glykokoll das Methylamin, Alanin das Äthyl-

amin, Valin das Isobutylamin, die Leucine die Isoamylamine. Diese Umwandlung der Aminosäuren, die sich chemisch nur durch hohe Temperaturen, durch Erhitzen mit starken Säuren oder Alkalien erzwingen läßt, ist ein in die Stoffwechselvorgänge der Bakterien eingeschalteter Prozeß, der je nach den äußeren Bedingungen oder den spezifischen Eigenschaften der Mikroorganismen mit größerer oder minderer Intensität verläuft. Man hat diese Amine demgemäß hauptsächlich bei Fäulnisprozessen beobachtet, wo sie sich, je nach der Zusammensetzung des zerfallenden Eiweißmaterials in wechselndem Verhältnis aus den entsprechenden Aminosäuren bilden. Da der bakterielle Abbau der Aminosäuren bei der Aminstufe nicht stille steht, sondern voraussichtlich unter Desamidierung und Oxydation über die Alkohole zunächst zu den entsprechenden Fettsäuren — Ameisen-, Essig-, Butter-, Propion-, Valerian- und Capronsäure — fortschreitet, ist es begreiflich, daß die Decarboxylierungsprodukte der weniger verbreiteten Aminosäuren nur in Ausnahmefällen aufgefunden werden konnten. Dazu kam noch der Umstand, daß keine einfachen Methoden bekannt waren, um die verschiedenen unter sich sehr ähnlichen Alkylamine voneinander zu trennen. Wenn etwa mit Hilfe der verschieden löslichen Platin- und Goldsalze eine Aufteilung der pflanzlichen Basen erstrebt wurde (Brieger), so war es keineswegs ausgeschlossen, daß bei der fraktionierten Krystallisation die in geringerer Menge vorhandenen Alkylamine übersehen wurden.

Neben der Decarboxylierung kann auch ein hydrolytischer Vorgang in der Natur zur Bildung aliphatischer Amine führen. In allen Stickstoffverbindungen, in denen nicht bloß eine primäre Aminogruppe wie in den gewöhnlichen α-Aminosäuren, sondern eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe oder eine quaternäre Ammoniumbase vorliegt, können die substituierten Aminreste auf hydrolytischem Wege losgelöst werden. Dieser Vorgang sei durch folgende Beispiele illustriert.

$$\underset{\text{Sarkosin}}{CH_3NH\cdot CH_2COOH} + H_2O = \underset{\text{Methylamin}}{CH_3NH_2} + \underset{\text{Glykolsäure}}{OH\cdot CH_2COOH}$$

$$\underset{\text{Hordenin}}{HO{-}C_6H_4{-}CH_2\cdot CH_2N(CH_3)_2} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{Tyrosol}}{HO{-}C_6H_4{-}CH_2CH_2OH} + \underset{\text{Dimethylamin}}{NH(CH_3)_2}$$



$$(CH_3)_3\overset{OH}{N} \cdot CH_2CH_2OH = (CH_3)_3N + CH_2OH\ CH_2OH$$

Cholin Trimethylamin Glykol

Die hydrolytischen Vorgange, die sich ebensowohl bei Bakterien, wie in höheren Organismen abspielen, kommen nur fur die Bildung von Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin in Betracht

Die niedrigen Alkylamine sind unter gewöhnlichen Verhaltnissen Gase oder Flussigkeiten, die höheren, von C_{10} an fest, bis zur Kohlenstoffzahl 7 sind sie in Wasser leicht oder ziemlich leicht löslich Die waßrigen Lösungen reagieren stark alkalisch, indem sich die Amine analog wie das Ammoniak unter Bildung entsprechender Ammoniumbasen mit den Bestandteilen des Wassers vereinigen, z. B



$$CH_3NH_2 + HOH = CH_3NH_3\ OH$$

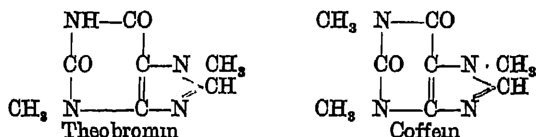
Methylamin Methylammoniumhydroxyd

Durch den Eintritt der Alkylradikale in den Ammoniakrest wird die Basizitat, d h das elektrolytische Leitvermögen wenigstens in den Anfangsgliedern noch erhöht, indem hier offenbar die Alkylradikale einen elektropositiven Charakter besitzen Entsprechend der basischen Natur fällen die waßrigen Lösungen der Amine aus verschiedenen Schwermetallsalzen die Metalle in Form ihrer Hydroxyde aus, mit einigen Oxyden und Salzen, z B des Silbers, Zinks, Cadmiums u a, vereinigen sie sich zu komplexen Basen Mit organischen und anorganischen Sauren treten die Amine zu Salzen zusammen, die in Wasser und zum Teil auch in Alkohol leicht löslich sind. Schwerer löslich sind die Phosphorwolframsaureverbindungen, die Pikrate, Pikrolonate und die Gold- und Quecksilberdoppelsalze Sie werden deshalb auch zur Isolierung und Trennung verwendet (vgl S 13 und 16)

Methylamin $CH_3 \cdot NH_2$ In vielen Fallen, wo eiweißhaltiges Material der bakteriellen Zersetzung unterlag, ließ sich Methylamin unter den fluchtigen Stoffwechselprodukten nachweisen So entstand es bei der Einwirkung von Streptococcus longus auf Fibrin (Emmerling), von Bac fluorescens liquefaciens auf Handelsgelatine (Emmerling und Reiser), in Tetanuskulturen (Brieger) bei der Fäulnis des Leims durch Proteus und gewissen Sarcinaarten (Ssadikow), in der Heringslake (Bocklisch), in autolysierter Hefe (Iwanoff), in gewissen Konserven (Bigelow und Bacon). Obwohl das so gebildete Methylamin voraussichtlich dem Glyko-

koll entstammt, fehlt ein strikter Beweis, daß Fäulnisbakterien imstande sind, Glykokoll zu decarboxylieren, denn Glykokoll hat, wenn es für sich ohne andere Stickstoffquellen der Zersetzung durch Misch- oder Reinkulturen unterworfen worden ist, kein Methylamin geliefert. Ackermann, der 20 g Glykokoll in sodaalkalischer Lösung 33 Tage der Fäulnis überließ, fand 18 g der Aminosäure unverändert wieder. Methylamin war nicht anwesend. Das bei der Fäulnis von Proteinen gebildete Methylamin kann auch anderen Stickstoffprodukten entstammen, welche unter der Einwirkung von Bakterien eine vorgebildete Methylaminogruppe abspalten. Wiewohl methylierte Aminosäuren wie Sarkosin (Methylaminoessigsäure) $CH_3NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ als Eiweißbausteine noch nicht isoliert worden sind, so ist ihre Anwesenheit doch nicht ausgeschlossen (Burn). Ebenso kann sich aus dem im Muskel enthaltenen Kreatin $NH_2 \cdot C(NH)N \cdot (CH_3)CH_2COOH$ und aus dem Methylguanidin $CH_3NH \cdot C(NH)NH_2$ Methylamin entwickeln. Auch das Adrenalin spaltet unter der Einwirkung von Mikroorganismen (Kamhefe, Oidium lactis) Methylamin ab (F. Ehrlich). Außerdem kann sich aus, dem Cholin oder Betain entstammenden Trimethylamin durch sukzessive Entmethylierung Methylamin bilden. Aus einer solchen Quelle scheint das von Ackermann und Schütze in Prodigiosuskulturen nachgewiesene Methylamin herzurühren.

Ferner können auch N-alkylierte Alkaloide als Muttersubstanzen in Betracht kommen. Nicotin z. B. spaltet sich schon bei der Einwirkung des Sonnenlichtes unter Bildung von Methylamin (Ciamician). Schittenhelm hat beim Studium der bakteriellen Zersetzung der Nucleinsubstanzen ein flüchtiges primäres Amin nachgewiesen. Wahrscheinlich wurde Methylamin aus methylierten Purinen abgespalten, eine Möglichkeit, die aus der Betrachtung der Konstitutionsformeln methylierter Purine — Theobromin, Coffein —


Theobromin Coffein

ohne weiteres hervorgeht.

In einigen Pflanzen (Mercurialis annua, Mercurialis perennis), sowie in der Calamuswurzel findet sich freies Methylamin (Trier).

Ob es hier aus Glykokoll durch Decarboxylierung oder durch Synthese aus Methylalkohol bezw. Formaldehyd und Ammoniak entsteht, ist unentschieden.

Als tierisches Stoffwechselprodukt hat zuerst Schiffer das Methylamin im Harn kreatiningefütterter Kaninchen und Hunde aufgefunden. Während der Hundeharn schon normalerweise neben Ammoniak eine mit Kalkwasser austreibbare, die Isonitrilreaktion gebende flüchtige Base enthält, tritt dieselbe im Kaninchenharn erst nach Kreatininfütterung auf. Darin erblickte Schiffer einen Beweis, daß das nachgewiesene primäre Amin, aus dem Kreatinin im Organismus gebildetes Methylamin sei. Diese Befunde wurden aber durch die Beobachtungen Folins, daß sich Kreatinin unter den von Schiffer für die Ausführung der Isonitrilreaktion eingehaltenen Bedingungen (Destillation mit Natronlauge) unter Abspaltung von Methylamin zersetzt, hinfällig. Das Schiffersche Methylamin entsteht also entweder aus dem normalen oder dem verfütterten Harnkreatinin bei der Destillation mit Lauge. Doch kann man auch unter Bedingungen, die eine solche sekundäre Bildung ausschließen, Methylamin im Harn nachweisen. Es findet sich in jedem normalen Harn in einer Menge, die schätzungsweise 3—4$^0/_0$ des Harnstickstoffs beträgt (Folin). Von der Kreatininfütterung scheint das Auftreten dieses Amins im Harn unabhängig zu sein. Es stammt nach Folin überhaupt nicht aus den in der Nahrung vorgebildeten Aminogruppen. Nach ihm erfolgt bei der hydrolytischen Spaltung und Desamidierung der Eiweißkörper neben dem normalen, ammoniakliefernden Desamidierungsvorgang



ein methylaminliefernder hydrolytischer Prozeß nach dem Schema



d. h. statt der normalerweise zwischen Kohlenstoff- und Stickstoffatom verlaufenden oxydativen Hydrolyse tritt die Spaltung zwischen dem die Aminogruppe tragenden und dem benachbarten C-Atom auf. Auch eine intensive hydrolytische Spaltung von Eiweißkörpern oder deren Bausteinen (Witte-Pepton, Asparaginsäure, Kreatin, Glykokoll, Hippursäure) wie sie z. B. bei der Verbrennungsmethode nach Kjeldahl erfolgt, vermag neben Ammoniak ebenfalls geringe Mengen primärer Amine zu liefern. Wiewohl Erdmann

die Befunde Folins nicht durchwegs bestätigen konnte, ist der Gedanke, daß im Tierkörper normalerweise ein geringer Teil der Eiweißsubstanzen dieser Spaltung anheimfällt, und daß dieser Anteil sich bei gesteigerten Verbrennungsprozessen vergrößert, nicht von der Hand zu weisen. Schließlich ist ja auch die Decarboxylierung der Aminosäuren nur ein Spezialfall dieser allgemeinen Reaktion.

Das Methylamin ist bei gewöhnlichem Druck und bei normaler Temperatur ein farbloses Gas, welches ammoniakalisch riecht. Der Siedepunkt des verflüssigten Gases ist 6,7° bei 755 mm Druck, das Gas ist leicht entzündlich und brennt mit gelber Flamme. 1 Volumen Wasser löst bei 12,5° 1150 Volumen und bei 25° 959 Volumen Methylamin. In Äthyl- und Methylalkohol ist das Methylamin leicht löslich.

Dimethylamin $(CH_3)_2 \cdot NH$. Als Muttersubstanzen für dieses Amin kommen hauptsächlich das Cholin und das Betain in Betracht. Auf einer Zersetzung des Cholins beruht wahrscheinlich das Vorkommen in gefaultem Fleisch (Ehrenberg), in der Heringslake (Bocklisch), in zersetztem Fischfleisch (Morner). Es ist zwar möglich, daß methylierte Aminosäuren wie das Sarkosin durch bakterielle Decarboxylierung Dimethylamin liefern. Doch ist ein solcher Vorgang ebensowenig wie eine Entstehung aus der in der Natur noch nicht nachgewiesenen Dimethylaminoessigsäure beobachtet worden. Hingegen vermag das in den Malzkeimen vorkommende Hordenin unter der Einwirkung von Kamhefe (Willia anomale) und von Oidium lactis die in ihm vorgebildete Dimethylaminogruppe hydrolytisch abzuspalten (F. Ehrlich). Im Kaninchenharn findet sich Dimethylamin nach Verfütterung von Trimethylaminoxyd $(CH_3)_3NO$ (vgl. S. 32 und 40).

Reines Dimethylamin siedet bei 7,2—7,3°, sein spez. Gew. beträgt 0,6865 bei —5,8°.

Trimethylamin $(CH_3)_3N$. Betain und Cholin spalten unter der Einwirkung hydrolytischer und oxydativer Agenzien leicht Trimethylamin ab. Auch hier ist es die bakterielle Lebenstätigkeit, welche diese Veränderung vorzugsweise hervorruft. Da Lecithin und Cholin in jeder lebenden Zelle, Betain in den Pflanzen sehr verbreitet sind, erklärt sich ohne weiteres die häufig beobachtete Bildung von Trimethylamin bei der Verarbeitung von organischem Material. Zum Beispiel ist auf bakterielle Zersetzung zurückzu-

führen das Vorkommen von Trimethylamin in der faulenden oder autolysierten Hefe (Müller), im gefaulten Weizenmehl (Emmerling), im faulen Fleisch (Gautier und Etard), im Mutterkorn (Brieger), in Flechten (Zopf), in der Heringslake (Böcklisch), bei der Fäulnis von Fischfleisch (Mörner), im Fischrogen (Yoshimura), im Lebertran (Gautier und Mourgues), bei der Zersetzung von Fibrin durch Streptococcus longus (Emmerling), bei Einwirkung von Bacillus liquefaciens auf Handelsgelatine (Emmerling und Reiser), in Kulturen von Proteus vulgaris auf Fleisch (Carbone), im Gorgonzolakäse (Malenchini). Einen eindeutigeren Zusammenhang mit dem Bildungsmaterial ergeben die Versuche von Ackermann und Schütze, welche in Kartoffelkulturen von Bacillus prodigiosus nach Zugabe von Lecithin und Cholin eine Bildung von Trimethylamin beobachteten, während eine solche bei Wegfall dieses Zusatzes ausblieb. Glykokollbetain liefert unter diesen Bedingungen kein Trimethylamin, wohl aber vermögen andere Bakterienarten aus Betain Trimethylamin abzuspalten (Ackermann). Auch die Untersuchungen von F. Ehrlich und Lange zeigen, daß Betain unter der Einwirkung von Mikroorganismen (Willia anomala, Oidium lactis) in Trimethylamin und Glykolsäure zerfällt.

Die Bildung von Trimethylamin aus trimethylierten, quaternären Vorstufen erfolgt aber nicht bloß unter der Einwirkung von Bakterien- und Pilzfermenten, sondern vollzieht sich auch in den Zellen höherer Pflanzen und Tiere. Während bei ersteren sowohl Cholin wie Betain als Muttersubstanz in Betracht kommt, ist die Entstehung des Trimethylamins im Tierkörper hauptsächlich auf die Zerlegung von Cholin zurückzuführen. Hingegen kann Glykokollbetain auch im Organismus von Säugetieren (Hunden, Kaninchen) unter Abspaltung von Trimethylamin teilweise zerlegt werden (Kohlrausch). Andere Betaine, wie das Trimethylserin, Trimethylaminoglutarsäure, Hexamethylornithin und Stachydrin, spalten im Tierkörper kein Trimethylamin ab.

Im Pflanzenreich findet sich das Trimethylamin in den Blättern von Chenopodium vulvaria (Dessaignes), in den Blüten von Crataegus oxyacantha (Wicke), in der Arnica montana.

Aus Blut und Harn konnte Dessaignes mittels Kalkmilch Trimethylamin austreiben. Filippo de Filippi fand mit Hilfe einer quantitativen Methode im normalen Tagesharn bei gemischter Kost 18—26 mg. Ähnliche Werte erhielten Dorée und Golla

nach einer modifizierten Methode. Bei gewissen Nervenkrankheiten ist diese Menge nach Bauer infolge des vermehrten Cholin- und Lecithinzerfalles erhöht, bei Tabes 51 mg, bei Myelitis 59 und bei Paralysis 37 mg

Der Trimethylamingehalt des normalen Blutes beträgt 0,001 bis 0,0018 % Bei Urämie sind die Werte etwas höher. Auch in der Cerebrospinalflüssigkeit konnte Trimethylamin festgestellt werden.

Ein großer Teil des nach Filippi bestimmbaren Trimethylamins ist nach Takeda nicht als solches im Harn enthalten, sondern bildet sich erst im Verlaufe der Verarbeitung aus cholin- oder betainartigen Muttersubstanzen als Produkt chemischer oder bakterieller Zersetzungen Auch Kinoshita sowie Erdmann sind zu ähnlichen Feststellungen gelangt Vielleicht können das von Guggenheim und Löffler, sowie von Reid Hunt im Harn nachgewiesene Cholin und das Carnithin (vgl S 67 und 234) als solche Vorstufen in Betracht gezogen werden.

Das Trimethylamin ist eine fischartig riechende Flüssigkeit, welche schon bei 3,2—3,8° siedet, spezifisches Gewicht 0,602 bei —5,2°. In Wasser sehr leicht löslich Mit dem Geruchsinn läßt sich noch $^{1}/_{500}$ mg Trimethylamin nachweisen Das Trimethylamin übt auf die Geruchsnerven eine eigentümliche Wirkung aus, welche von Kauffmann und Vorländer als Geruchsumschlag bezeichnet wird Eine Lösung dieser Base zeigt zwar bei den ersten Riechproben den charakteristischen Geruch, dann erhält man den Eindruck von Monoalkylamin und schließlich einen Ammoniakgeruch

Einen Geruchsumschlag zeigen noch viele übelriechende Körper wie Mercaptane, Thioäther, Acrylsäureester und Isonitrile Die in der Literatur sich vorfindenden Angaben, daß diese Verbindungen, z B Methylisonitril und Äthylsulfid nur in unreinem Zustande unangenehm riechen, in reinem Zustande aber einen angenehm ätherischen Geruch besitzen sind irrtümlich und beruhen auf einer durch „Geruchsumschlag“ verursachten Sinnestäuschung

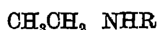
Trimethylaminoxyd $(CH_3)_3N=O$. Suwa fand diese Base in beträchtlichen Mengen neben Betain in den Muskelextrakten des Dornhaies Henze entdeckte sie ebenfalls neben Betain in den Muskelextrakten von Cephalopoden Das Trimethylaminoxyd ist voraussichtlich ein regelmäßiger Bestandteil der Extraktivstoffe dieser Tiere, da es auch in ganz frischen Muskelextrakten nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise entsteht es durch Oxydation

aus Trimethylamin, welches sich auch in vitro mit Wasserstoffsuperoxyd in Trimethylaminoxyd verwandelt.

Die Isolierung erfolgte uber die Phosphorwolframsaureverbindung Dem nach Entfernung der mit Silbernitrat und Baryt fallbaren Amine verbleibenden Basengemisch wurde das Trimethylaminoxyd in Form seines Carbonats mittels Alkohol entzogen und aus der alkoholischen Lösung mittels Pikrinsaure ausgefallt

Trimethylamin-N-oxyd ist wie das Tetramethylammoniumhydroxyd eine starke Base, die aus ihren Salzen durch Silberoxyd in Freiheit gesetzt wird Sie bildet ein wohl charakterisiertes Hydrat $(CH_3)_3N\ O + 2\,H_2O$ vom Schmelzpunkt 96° Durch Reduktion in alkalischer Lösung mit Zinkstaub verwandelt sich das Oxyd in Trimethylamin

Äthylamin $C_2H_5NH_2$ Ebensowenig wie beim Methylamin ist die biogene Entstehung von Athylamin aus der entsprechenden α-Aminopropionsaure einwandfrei bewiesen Aus Alanin, das 35 Tage der Einwirkung eines Gemisches von Faulniserregern (faule Pankreasflocke) uberlassen wurde, bildete sich kein Athylamin (Ackermann) Da aber athylierte Amine vom Typus



$$CH_3CH_2\ NHR$$

wo R ein beliebiges Radikal bedeutet, in der Natur nur selten oder gar nicht vorkommen, so kann die beim Methylamin diskutierte hydrolytische Bildung nach dem Schema



$$CH_3CH_2NHR + HOH = ROH + CH_3CH_2NH_2$$

eher ausgeschlossen werden und man darf das von Muller und Hesse aus faulender Hefe, von Sullivan aus zersetztem Weizenmehl isolierte Athylamin auf eine Decarboxylierung des α-Alanins zuruckfuhren, sofern man nicht annehmen will, daß eine Verwechslung mit anderen Aminen oder Amingemischen von elementar gleicher Zusammensetzung das Auftreten von Athylamin vorgetauscht hat Allerdings vermöchte auch β-Alanin $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2\ CO_2H$ durch Decarboxylierung in Athylamin uberzugehen Eine solche Umwandlung scheint in der Regel nicht stattzufinden (vgl. S 234)

Das Athylamin ist eine stark ammoniakalisch riechende Flussigkeit vom Siedepunkt 19—20°, spezifisches Gewicht = 0,6892 bei 15°. Es mischt sich mit Wasser in jedem Verhältnis, wird aber aus der Lösung durch festes Kali ölig abgeschieden

Diäthylamin $(C_2H_5)_2NH$ ist angeblich von Ehrenberg in den Nahrflussigkeiten von Bazillenkulturen und in giftigen Wursten aufgefunden worden. Es ist eine farblose, in Wasser lösliche Flussigkeit vom Siedepunkt 55,5°

Triäthylamin $(C_2H_5)_3N$ fand Brieger als bakterielles Zersetzungsprodukt des Fischfleisches (Stockfisch) Ehrenberg wies die Base unter den Faulnisgiften nach, welche der von ihm isolierte Wurstgiftbacillus aus Eingeweide und Fleischpepton zu bilden vermag Die freie Base ist ein in Wasser wenig lösliches Öl, vom Siedepunkt 89—89,5° bei 736,5 mm Druck.

Propylamine C_3H_9N Von den beiden Propylaminen der Formel C_3H_9N hat Brieger das n-Propylamin $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2NH_2$ in den Gelatinekulturen von menschlichen Faecesbakterien nachgewiesen Als Muttersubstanz hierfur konnte man n-α-Aminobuttersaure $CH_3CH_2CH(NH_2)CO_2H$ annehmen, die allerdings bis jetzt als Eiweißbaustein noch nicht nachgewiesen worden ist Eventuell darf man auch an eine Decarboxylierung der γ-Aminobuttersäure $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2CH_2CO_2H$ denken (vgl S 237)

Für die Entstehung von Isopropylamin $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot NH_2$ käme die α-Aminoisobuttersaure $(CH_3)_2C \cdot (NH_2)COOH$ (Morner) in Betracht

Das n-Propylamin ist eine farblose, bei 49° siedende und stark ammoniakalisch riechende Flussigkeit, das Isopropylamin siedet bei 31,5°. Beide Propylamine sind in Wasser leicht löslich

Butylamine $C_4H_{11}N$ Das von Gautier und Mourgues im Lebertran aufgefundene n-Butylamin $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$ laßt sich von einer in der Natur noch nicht nachgewiesenen n-α-Aminovaleriansaure $CH_3CH_2CH_2CH \cdot (NH_2)COOH$ ableiten Als weitere Muttersubstanz fur das n-Butylamin kommt das Arginin in Betracht Dieses liefert beim bakteriellen Abbau δ-Aminovaleriansaure $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2COOH$, aus welcher bei Decarboxylierung das n-Butylamin entstehen kann.

Auch das Pyrrolidin

$$\begin{matrix} H_2C\text{———}CH_2 \\ | \qquad\quad | \\ H_2C \diagdown \quad \diagup CH_2 \\ NH \end{matrix}$$

und seine Derivate wie das Prolin

$$\begin{matrix} H_2C\text{———}CH_2 \\ | \qquad\quad | \\ H_2C \diagdown \quad \diagup CH\text{—}COOH \\ NH \end{matrix}$$

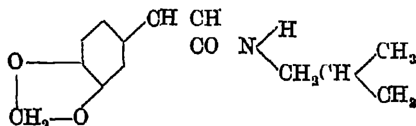
vermögen bei reduktiver Auf-

spaltung in n-Butylamin uberzugehen Daß eine solche reduktive Aufspaltung des Prolins durch bakterielle Einwirkung tatsachlich vorkommt, haben **Ackermann**, sowie **Neuberg** dargetan Nach ersterem entsteht hierbei α-Amino-n-valeriansäure, nach letzterem δ-Amino-n-valeriansaure Ob die Reduktion sofort am unversehrten Molekul der Pyrrolidincarbonsäure einsetzt, oder ob durch Aufnahme von H_2O zuerst α-Oxy-δ-aminovaleriansaure $H_2N\ CH_2CH_2CH_2CH(OH)COOH$ bezw δ-Oxy-α-aminovaleriansaure $HO\ CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$ als Zwischenprodukt auftritt, konnte noch nicht entschieden werden Das n-Butylamin siedet bei 75,5° bei 770 mm Druck

Isobutylamin $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH \cdot CH_2NH_2$ entsteht bei der Faulnis von α-Amino-isovaleriansaure (**Neuberg** und **Karczag**) Diese wurde bei schwach sodaalkalischer Reaktion und Gegenwart von etwas Magnesiumsulfat und Natriumphosphat 4 Wochen lang der Einwirkung eines Gemisches von Faulniserregern unterworfen. Nachdem die gebildeten fluchtigen Fettsauren in schwefelsaurer Lösung mit Wasserdampfen abgetrieben waren, wurde das Amin aus dem alkalinisierten Destillationsruckstand mit Äther ausgezogen Das Isobutylamin ist mit Wasser in allen Verhaltnissen mischbar Siedepunkt 68—69°

Auf eine intermediare Bildung von Isobutylamin weist ferner das in Fagara xanthoxyloides Lam vorkommende Fagaramid hin, welches nach **Thoms** und **Thumen** das Isobutylamid der Piperonylacrylsaure ist

Das **Fagaramid** $C_{14}H_{17}O_3N =$



wird aus der Droge Fagara xanthoxyloides durch Extraktion mit Benzol isoliert Aus dem konzentrierten Extrakt scheidet sich das Produkt auf Zusatz von Petrolather krystallisiert ab Ausbeute 30 g aus 40 kg Droge Das Fagaramid krystallisiert aus Alkohol und schmilzt bei 119—120° Weder verdünnte Saure noch waßriges Alkali vermögen das Fagaramid in merklicher Weise zu zersetzen Erst beim Kochen mit 5 % iger alkoholischer Kalilauge

erfolgt eine Zerlegung in Piperonylacrylsaure $CH_2\langle{}^{O}_{O}\rangle C_6H_3$ CH $=$CH COOH und Isobutylamin

Vom sekundaren Butylamin C_2H_5 $CH(NH_2)CH_3$ kommt ein Derivat, das Butylsenfol $\begin{matrix}CH_3\\H\end{matrix}\rangle C\langle\begin{matrix}C_2H_5\\N \cdot CS\end{matrix}$ in Cochlearia officinalis (Gadamer, Thomé) vor Dieses ist ein bei 159,5° siedendes Öl vom spezifischen Gewicht 0,943 bei 20° Beim Erhitzen mit verdunnter Schwefelsaure wird aus dem Löffelkrautöl optisch aktives sekundares Butylamin abgespalten. Dieses ist rechtsdrehend $[\alpha]_D^{20} = +7{,}44°$ (Thomé), $+6{,}42°$ (Gadamer) und siedet bei 63° Das synthetisch dargestellte, racemische sekundäre Butylamin ließ sich durch fraktionierte Krystallisation der weinsauren Salze in die optisch aktiven Komponenten zerlegen (Thomé) Die Salze des d-Isobutylamins sind linksdrehend

Das tertiare Butylamin $(CH_3)_3C$ NH_2 ist in der Natur nicht nachgewiesen worden, es siedet bei 45,2°

Amylamine $C_5H_{13}N$ Von den acht bekannten Amylaminen ist nur das Isoamylamin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\rangle CH$ $CH_2CH_2NH_2$ in der Natur aufgefunden worden Es verdankt seine Entstehung vorzugsweise der Einwirkung von Mikroorganismen auf Leucin $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\rangle CH \cdot CH_2CH(NH_2)COOH$ Muller und Hesse isolierten das Isoamylamin aus gefaulter Hefe, Gautier fand die Base im faulen Fleisch, ebenso Barger und Walpole Rosenheim wies nach, daß die blutdrucksteigernde Wirkung, welche an gewissen Plazentaextrakten festgestellt worden war, zum Teil auf das Vorkommen von Isoamylamin zuruckzufuhren ist, und daß diese Base in frischen Plazenten nicht vorkommt Bain konnte Isoamylamin aus verschiedenen Harnen isolieren Ein bestimmter Zusammenhang mit pathologischen Erscheinungen ergab sich jedoch nicht Nach den Versuchen von Guggenheim und Löffler ist es zweifelhaft, ob das von Bain aufgefundene Isoamylamin im frischen Harn praformiert war (vgl S 40) Nach F. Ehrlich und Lange sind es nicht immer spezifische Faulnisbakterien, welche die Decarboxylierung der α-Aminosauren veranlassen Auch ubiquitare Gärungserreger, wie der Bacillus casei

können diese Umwandlung herbeiführen. Auf dessen Lebenstätigkeit ist wahrscheinlich auch das von Nencki beobachtete Vorkommen von Isoamylamin im Roquefortkäse zurückzuführen. Daß auch Pilze Leucin in Isoamylamin verwandeln können, beweist das Auftreten von Isoamylamin im Mutterkorn (Barger und Dale), und in Boletus edulis (Reuter), sowie die Fuselölbildung, die mit großer Wahrscheinlichkeit das Isoamylamin als intermediäre Stufe passiert (F. Ehrlich und Pistschimuka). Schließlich ist das Isoamylamin auch in den grünen Tabakblättern neben flüchtigen Pyrrolidinbasen nachgewiesen worden (Ciamician und Ravenna).

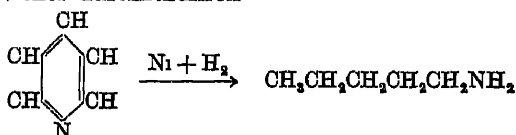
Nimmt man mit F. Ehrlich an, daß bei der Bildung des Gärungsamylalkohols unter der Einwirkung von Hefen- und Schimmelpilzen auf leucinhaltiges Eiweißmaterial Amylamin als Zwischenprodukt entsteht, so muß als Übergangsstufe für den optisch aktiven Amylalkohol $\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>CH \cdot CH_2OH$ das aktive Amylamin, Dimethylpropylamin $\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>CH \cdot CH_2NH_2$ postuliert werden. Dieses würde sich von dem ebenfalls von F. Ehrlich entdeckten Isoleucin $\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>CH \cdot CH(NH_2)COOH$ ableiten, aus dem es tatsächlich bei der trocknen Destillation entsteht.

Ferner ist die Möglichkeit für die biogene Entstehung eines n-Amylamins $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ durch die Beobachtungen von Abderhalden und Weil, welche das Vorkommen eines n-Leucins $CH_3CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$ wahrscheinlich gemacht haben, gegeben. Es erscheint auch nicht ausgeschlossen, daß die Fäulnis des Lysins über die ε-Aminocapronsäure

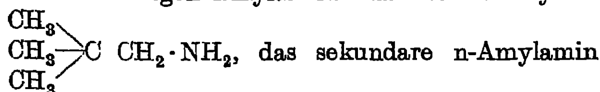


$$H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$$

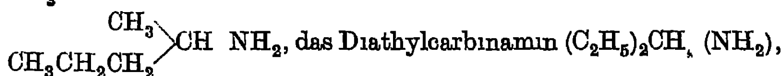
(Ackermann) n-Amylamin zu liefern vermag. Auch Pyridin kann durch reduktive Aufspaltung in n-Amylamin übergehen. In vitro gelang es Sabatier und Mailhe eine solche Aufspaltung durch Überleiten von Pyridindampfen und Wasserstoff über feinverteiltes Nickel durchzuführen



Fur die ubrigen Amylamine das Tertiarbutyl-methylamin



$(CH_3)_3{>}C\cdot CH_2\cdot NH_2$, das sekundare n-Amylamin



$\frac{CH_3}{CH_3CH_2CH_2}{>}CH\cdot NH_2$, das Diathylcarbinamin $(C_2H_5)_2CH\cdot(NH_2)$,



das sekundäre Isoamylamin $\frac{CH_3}{(CH_3)_2CH}{>}CH\cdot NH_2$ und das tertiare

Amylamin $\frac{(CH_3)_2}{C_2H_5}{>}C\cdot NH_2$ ist, wenigstens nach den bisherigen Feststellungen kaum die Möglichkeit für das naturliche Vorkommen gegeben.

Die Amylamine sind Flussigkeiten von unangenehm fischartigem Geruch Das Isoamylamin siedet bei 96—98°, das n-Amylamin bei 104°. Der Siedepunkt des aktiven Isoamylamins liegt bei 96—97°, sein spezifisches Gewicht ist bei 18° 0,7550, sein spezifisches Drehungsvermogen —5,16° (F Ehrlich)

Hexylamine $C_6H_{15}N$ Ein Amin von der Zusammensetzung des Hexylamins ist von Muller und Hesse in gefaulter Bierhefe und von Gautier und Mourgues unter den Basen des Lebertrans aufgefunden worden Die Abtrennung von den ubrigen Basen geschah durch fraktionierte Destillation Siedepunkt 101°

Biochemisches Verhalten der Alkylamine.

Die Alkylamine sind intermediare Stoffwechselprodukte, d h. sie unterliegen im Organismus, in dem sie auftreten, einer weiteren Veranderung. Sie fallen dabei vorzugsweise einer oxydativen Hydrolyse anheim, der Stickstoff wird aus dem Molekül als Ammoniak abgespalten und der Alkylrest zur entsprechenden oder zur niedrigeren homologen Säure oxydiert Am genauesten sind die verschiedenen Phasen dieser Umwandlung bei den Mikroorganismen studiert Diese haben es vorzugsweise auf den Stickstoff abgesehen, welchen sie nach Loslosung aus dem Molekül des Alkylamins zum Aufbau ihrer Korpersubstanz verwerten. Der stickstoffreie Rest dient nur dann als Energiequelle, wenn keine Kohlenhydrate zur Verfugung stehen

Bei der Zuchtung von Aspergillus niger auf einer mit verschiedenen Alkylaminen versetzten Nährlosung, zeigte sich eine

Verwertbarkeit der verschiedenen Alkylamine für den Aufbau der Pilzsubstanz (Czapek). Je 50 ccm einer Lösung, die in 1 Liter Wasser 0,5 g Magnesiumsulfat, 1,0 g Monokaliumphosphat, 0,5 g Chlorkalium und 0,01 g Ferrosulfat enthielt, wurde entweder zu 4% mit der zu prüfenden Stickstoffverbindung oder aber zu 3% mit Rohrzucker und zu 1% mit der betr. Stickstoffverbindung versetzt und dann mit der annähernd gleichen Menge von Konidien von Aspergillus niger geimpft. Die Pilzernte und deren Stickstoffgehalt erhöhte sich mit der Länge der Kohlenstoffkette der verwendeten Alkylamine, jedoch vermochten auch die niedrigen im Verein mit Zucker eine gute Pilzvegetation hervorzurufen. Quaternäre Ammoniumbasen erwiesen sich als giftig und erzielten kein normales Wachstum. In gleicher Weise vermögen Preßhefereinkulturen Lösungen von Methyl- und Äthylamin als Stickstoffquelle auszunutzen, wenn diese zu etwa 0,1% der Nährlösung (Leitungswasser, 2% Glucose, 0,2% KH_2PO_4, 0,1% $MgSO_4$) zugesetzt wurden (Watermann).

Intermediär abgespaltenes Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin scheint von Pilzen restlos verwertet zu werden (F. Ehrlich). Wird z. B. Betain unter der Einwirkung von Kamhefe, Willia anomala oder Oidium lactis, zersetzt, so bildet sich neben Glykolsäure Trimethylamin. Dieses läßt sich aber in der Kulturflüssigkeit nicht nachweisen, da es sofort nach seiner Abspaltung assimiliert wird. Das gleiche Schicksal erleidet das aus Adrenalin abgespaltene Methylamin und das Dimethylamin aus Hordenin. Nicht so rasch verläuft die Assimilation der Alkylamine bei den Bakterien. Die aus den Muttersubstanzen abgespaltenen Alkylamine werden nur zum Teil weiter oxydiert. Am unvollständigsten ist der Abbau bei den mehrfach alkylierten Aminen. Trimethylaminoxyd wird durch Fäulnisbakterien zu Trimethylamin reduziert (Suwa). Das aus Cholin und Betain abgespaltene Trimethylamin wird nur zum Teil entmethyliert, so daß sich in den Fäulnisflüssigkeiten neben Ammoniak noch Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin vorfinden (Hasebrock, Bocklisch). Daß auch primäre Amine gegenüber den Bakterien eine gewisse Resistenz darbieten, beweist deren häufiges Vorkommen bei verschiedenen, oft über lange Zeit ausgedehnten Fäulnisprozessen.

Für höhere Pflanzen scheinen die Alkylamine keine geeignete Stickstoffquelle darzubieten. In Lösungen, die neben Mineralsubstanzen noch Glucose enthielten, bedingte Zusatz von 0,01, 0,1

und 1% Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin, Äthyl- und Propylamin keine Zunahme der Trockensubstanz keimender Radieschensamen (Molliard). Der Tierkörper dagegen bemüht sich, die Alkylamine, die von gewisser Konzentration an, Giftwirkungen auslösen, möglichst rasch zu desamidieren und so unschädlich zu machen. Dies gelingt ihm in weitgehendem Maße bei den primären Aminen. Deshalb werden auch große Dosen primärer Amine ohne hervorragende Giftwirkung vertragen. Nach Verfütterung von 1—2 g Amylaminchlorhydrat pro kg Kaninchen, oder nach intravenöser Infusion von 1,5 g, läßt sich im Harn der Versuchstiere keine unveränderte Base mehr nachweisen (Guggenheim und Löffler).) Die Desamidierung erfolgt vorzugsweise in der Leber, wo auch das abgespaltene Ammoniak in Harnstoff umgewandelt wird. Sie findet auch im isolierten künstlich durchströmten Organ statt.

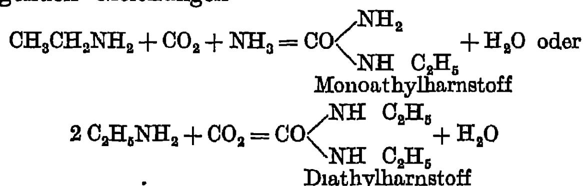
Die rasche Oxydation, welche die primären Amine im Tierkörper erleiden, läßt es als zweifelhaft erscheinen, ob das von Bain in verschiedenen pathologischen Harnen beobachtete Amylamin (vgl. S. 36) in denselben präformiert war. Auch große Mengen enteral oder parenteral gebildetes Amin würden die Nieren kaum unzersetzt passieren und es erscheint wahrscheinlicher, daß gelegentliche Befunde im Harn auf sekundäre Prozesse zurückzuführen sind.

Dimethyl- und Trimethylamin verursachen in der überlebenden Leber ebenfalls eine gesteigerte Harnstoffbildung (Löffler). Dies deutet darauf hin, daß zum mindesten ein Teil dieser Basen desamidiert wird. Trimethylaminoxyd passiert den Körper des Kaninchens zum Teil unverändert, zum Teil wird es zerstört unter Bildung von Dimethyl- und Trimethylamin (Suwa). Der bei der Desamidierung der Alkylamine abgespaltene Alkylrest unterliegt je nach den Bedingungen einem verschiedenen Schicksal. Im Tierkörper verbrennt er bei ungehemmter Oxydationskraft zunächst zur entsprechenden Carbonsäure, die dann in der Regel bis zur Kohlensäure oxydiert wird. In der überlebenden Leber von Hunden und Kaninchen, wo die Oxydationsbedingungen nicht so günstig sind, kann man den größten Teil der gebildeten Carbonsäure nachweisen. Nach der Perfusion mit Amylamin z. B. finden sich in der Durchströmungsflüssigkeit reichliche Mengen von Isovaleriansäure. Am intakten Tier werden auch noch relativ große Mengen von Amylamin, so vollständig verbrannt, daß Valeriansäure im

Harn nicht mehr nachweisbar ist Immerhin konnen in gewissen Fallen die im Harn von Pflanzenfressern aufgefundenen Fettsauren den Alkylresten der Amine entstammen (Schotten), denn wiewohl sich ein Teil der Fettsauren durch reduktive oder oxydative Desamidierung aus den Aminosauren direkt bildet (Neuberg und Brasch), z B die Isovaleriansaure aus der α-Aminoisovaleriansaure oder dem Leucin, so erscheint es andererseits als moglich, daß der Bildung der Fettsauren in gewissen Fallen die Entstehung von Aminen vorausgeht Eine direkte Beziehung der im Harn auftretenden Ameisensaure zu verfuttertem Methylamin hat Pohl nachgewiesen, wahrend die nach Verfutterung von Cholin auftretende Ameisensaure offenbar dem Trimethylamin entstammt

Bei Pilzen und Hefen findet sich der aus dem Amin abgespaltene Alkylrest haufig als Alkohol (F Ehrlich und Pistschimuka). Ob die Bildung von Garungsamylalkohol (Fuselol) aus den entsprechenden Leucinen uber die Amylamine erfolgt, oder ob er aus den Oxycapronsauren durch Decarboxylierung hervorgeht, oder ob Decarboxylierungs- und Desamidierungsprozesse sich gleichzeitig abspielen, ist unentschieden

Die Verwertung der Alkylamine zu Synthesen tritt neben der oxydativen Entalkylierung nur wenig in den Vordergrund Im Tierkorper vollzieht sich z B nach Verabreichung von primaren Aminen in geringem Maße die Bildung substituierter Harnstoffe nach folgenden Gleichungen



$$CH_3CH_2NH_2 + CO_2 + NH_3 = CO\langle{}^{NH_2}_{NH \cdot C_2H_5} + H_2O \text{ oder}$$

Monoathylharnstoff

$$2\,C_2H_5NH_2 + CO_2 = CO\langle{}^{NH \cdot C_2H_5}_{NH \cdot C_2H_5} + H_2O$$

Diathylharnstoff

So beobachtete Folin in normalen und pathologischen Harnen geringe Mengen von Methylharnstoff, der wahrscheinlich aus intermediar gebildetem Methylamin herstammt (vgl S 29) Salkowski dagegen konnte nach Eingabe von 0,1—0,15 g Methylamin die Bildung von Methylharnstoff nicht feststellen Die Isolierung von Monoathylharnstoff nach Verabreichung von 0,1—0,15 g Äthylamincarbonat gelang Schmiedeberg Salkowski fand unter gleichen Bedingungen nur Äthylamin Auch Amylamin scheint unter gewissen Umständen zur Bildung geringer Mengen von Amylharnstoff zu führen (Schmiedeberg)

Auf die Verwendung der Alkylamine zu synthetischen Prozessen in den Pflanzen deutet das Vorkommen von Fagaramid (vgl S 35) Auch das Auftreten von Senfolen (sec Butylsenfol vgl. S 36) kann auf eine sekundare Umwandlung primarer Amine zurückgefuhrt werden Schließlich ist es moglich, daß n-Butylamin unter Ringschließung in Pyrrolidinderivate uberzugehen vermag, ein Vorgang, für welchen wir z. B. in der Umwandlung des n-Butyl-methylamins in Methylpyrrolidin ein chemisches Analogon besitzen (Loffler u Freytag). In gleicher Weise konnen sich n-Amylamin oder seine Substitutionsprodukte in Piperidin und dessen Derivate verwandeln (vgl. S 37).

Pharmakologisches Verhalten der Alkylamine.

Die primaren, sekundaren und tertiaren Alkylamine besitzen wie die Ammoniumsalze hauptsachlich eine zentrale Wirkung, die sich in narkotischen Symptomen und Lahmungserscheinungen äußert. In großen Dosen treten auch periphere curareartige Lahmungen auf, doch sind diese wenig ausgepragt und lassen sich selten von einer gleichzeitig bestehenden Muskelvergiftung trennen (Brown und Fraser) Nach Desgrez und Dorléans erzeugt intravenöse Injektion von 0,005—0,01 g Methylamin pro kg Kaninchen eine Blutdrucksenkung zwischen 14 und 16 mm Hg. Am uberlebenden Meerschweinchendarm wirkt das Methylaminchlorhydrat erst in hoheren Konzentrationen Nach Einfuhrung von 3—4 g Dimethylaminchlorhydrat per os und nach 1,6 g Dimethylamin intravenos wurde am Kaninchen Steigerung der Respirationsfrequenz und ein gewisser Erregungszustand beobachtet (Nebelthau) Sodann stellten sich vorubergehend abnorme Blasse der Ohren, leichte Reflexsteigerung, spaterhin eine ausgesprochene Erschlaffung ein, 4 g per os erwiesen sich als todlich Bei Froschen zeigte sich nach Injektion in den Lymphsack allgemeine, dauernd zunehmende Erschlaffung, die anfangs ab und zu von einer einzelnen leichten Zuckung unterbrochen wurde. Die Herzaktion wurde sehr verlangsamt und außerst schlaff Die Erregbarkeit der Muskulatur für den faradischen Strom erwies sich als sehr herabgesetzt Ähnlich wie Dimethyl- und Diathylamin wirken die höheren sekundaren Alkylamine Dipropylamin, Diisobutyl- und Diisoamylamin (Hildebrandt).

Die acylierten Alkylamine — Methylbenzamid, Äthylbenzamid, Dimethylbenzamid, Diäthylbenzamid, Dimethylsalicylamid —

besitzen die narkotischen Wirkungen der Säureamide, durchkreuzt von Krampfwirkungen, die aber erst in den späteren Stadien der Vergiftung auftreten und den narkotischen Effekt erheblich abschwächen (Nebelthau). Auch bei gesonderter Verabreichung erweisen sich Dimethylamin und Diäthylamin gegenüber narkotisierenden Substanzen wirksam. So rief eine sicher narkotisierende Dosis von Chloralhydrat (2 g) bei gleichzeitiger Verabreichung von 0,66 g Dimethylamin an einem Kaninchen keinen Schlaf hervor.

2 g Trimethylaminchlorhydrat einem Hund intravenös gegeben, bewirkten eine geringe Verlangsamung und Temperatursenkung (Rabuteau). Um am Hund eine minimale Blutdrucksteigerung zu erzielen, muß man 0,05 g pro kg injizieren, die letale Dosis für den Frosch beträgt 0,15—0,2 g. Abelouse und Bardier geben an, daß die Wirkung des Trimethylamins auf den Blutdruck, auf die Respiration und auf die Speichelsekrete qualitativ gleich ist wie die Wirkung der im Harn enthaltenen unbekannten Base, Urohypertensin.

Bei den höheren Alkylaminen treten Wirkungen auf, die von Barger und Dale als sympathomimetische bezeichnet werden. Es ist dies die Fähigkeit, am Säugetier gewisse Reaktionen hervorzurufen, welche auch durch Sympathikusreizung oder durch Verabreichung von Adrenalin ausgelöst werden. Als Kennzeichen einer sympathomimetischen Wirkung gilt vor allem eine durch periphere Gefäßkontraktion bedingte Steigerung des Blutdruckes und eine Reizung der sympathischen Innervation des Katzenuterus. Dieser ist im nichtgraviden Zustand mit motorisch hemmenden sympathischen Fasern innerviert, wird also durch ein sympathomimetisches Gift entspannt. Im graviden Zustand prävalieren die motorisch fördernden sympathischen Fasern und das sympathomimetische Amin wirkt kontraktionsfördernd. Neben diesen hauptsächlich zutage tretenden Wirkungen äußern sich die sympathomimetischen Eigenschaften auch noch in einer Reizung des Pupillendilatators, in einer Kontraktion des Orbitalmuskels, in einer durch Atropin nicht verhinderten Förderung der Speichel- und Tränensekretion, in einer Erschlaffung des Darmtonus usw.

Wenn man die Wirksamkeit auf den Blutdruck und auf den Katzenuterus als Maßstab wählt, zeigen sich die primären Amine wirksamer als die sekundären und tertiären. Die niedrigen Glieder, bis zum n-Butylamin, wirken erst in größeren Dosen. Die Amine mit verzweigten Kohlenstoffketten sind weniger aktiv als die

mit gerader, z. B. ist das Isobutylamin deutlich weniger wirksam als das n-Butylamin. Die sympathomimetische Wirksamkeit steigt an bis zum n-Hexylamin. Dieses ist die aktivste Verbindung der Reihe. Bei den höheren Alkylaminen treten neben den sympathomimetischen Eigenschaften noch andere mehr toxische Wirkungen (depressive Wirkung auf das Herz und das Zentralnervensystem) in den Vordergrund, die einen Vergleich der Wirksamkeit erschweren. Immerhin läßt sich noch beim Tridecylamin eine Blutdruckwirkung deutlich erkennen. Die Wirkung des Cyclohexylamins

$$CH_2\left\langle\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}\right\rangle CH\cdot NH_2$$

ist ähnlich wie die des n-Hexylamins, etwas langsamer, dafür etwas andauernder.

Die pharmakologische Wirkung des Isoamylamins ist eingehend von Dale und Dixon studiert worden. Seine sympathomimetische Wirkung ist im Gegensatz zu den niedrigeren Alkylaminen bereits deutlich ausgeprägt. Es wirkt aber immerhin noch etwa viermal weniger als p-Oxyphenyläthylamin und somit etwa 100 mal schwächer als Adrenalin. Der blutdrucksteigernden Wirkung geht eine geringe Senkung voraus. Der Anstieg ist nicht sehr rapide. Die Blutdrucksteigerung ist zum Teil auf ein vermehrtes Schlagvolumen des Herzens zurückzuführen. Isoamylamin bewirkt zuerst eine ausgesprochene Verminderung im Tempo und der Stärke des Herzschlages und kann bei genügend großer Dose sogar Stillstand hervorrufen. Diese Hemmung kommt bei der Messung des Karotisblutdruckes als primäre Senkung zum Ausdruck und ist wahrscheinlich auf eine direkte Muskelwirkung und nicht auf eine Vaguswirkung zurückzuführen, da Atropin keinen Einfluß hat. Der Koronarkreislauf ist primär stark verlangsamt. Durch plethysmographische Messungen an Lunge, Hinterbeine und Darm und durch Bestimmung der Ausflußgeschwindigkeit an überlebenden Gefäßen läßt sich die peripher kontrahierende Wirkung des Isoamylamins deutlich dartun. Die Vasokonstriktion ist bei kleineren Dosen (1 ccm $^1/_{10}$ normal) von einer Dilatation gefolgt, bei größeren Dosen ist die Kontraktion länger andauernd. Am überlebenden Meerschweinchendarm bewirkt Isoamylamin in einer Konzentration von etwa 1 : 100 000 eine Tonussteigerung (Guggenheim, Löffler), am Kaninchendarm eine Tonussenkung (Dale und Dixon), ebenso an der Blase. Auf den Katzenuterus

wirkt Isoamylamin kontrahierend. Die Wirkung auf die hemmenden sympathischen Fasern ist nur schwach, weshalb die für das Adrenalin charakteristische hemmende Wirkung am virginellen Katzenuterus hier weniger ausgeprägt ist.

Die quaternären Derivate der Alkylamine, vor allem das Tetramethylammoniumhydroxyd sind typische Vertreter synthetischer, curareartig wirkender Substanzen. Diese curareartige Wirkung wird sich späterhin auch in den anderen Gruppen biogener Amine wiederfinden, wenn das in ihnen enthaltene Stickstoffatom durch Alkylierung in den fünfwertigen Zustand übergeht. Da bei den quaternären Derivaten dieser Gruppe, in der die Alkylreste selber keine anderen Substituenten tragen, die Verhältnisse vom chemischen Gesichtspunkte aus am einfachsten liegen, sollen die pharmakologischen Wirkungen dieser Basen, soweit sie studiert sind, ausführlicher erwähnt werden. Dasselbe Wirkungsbild wird sich dann nach der einen oder anderen Richtung variiert, verstärkt oder abgeschwächt bei den Ammoniumbasen der anderen Gruppen (vgl. S. 76, 81 und 112) wiederfinden.

Neben der spezifischen Lähmungswirkung auf die intramuskulären Nervenendigungsapparate besitzen die quaternären Ammoniumverbindungen auch muscarinähnliche Eigenschaften, vor allem die Fähigkeit, die intrakardialen hemmenden Vagusendigungen zu reizen, und dadurch einen Herzstillstand herbeizuführen. Schaltet man die Herzwirkung durch Atropin aus, so kommen die Curarewirkungen rein zum Ausdruck und lassen sich bei den verschiedenen Basen einigermaßen quantitativ vergleichen.

Am stärksten wirkt die Tetramethylammoniumverbindung. 1 mg genügt, um die motorischen Nervenendigungen des Frosches zu lähmen. Die Lähmung greift zuerst die Nackenmuskeln, dann die Vorder- und zuletzt die Hinterbeine an. Wenige Minuten vor völliger Lähmung treten heftige fibrilläre Zuckungen und dyspnoische Atmung auf. Bei ganz großen Dosen zeigte sich auch eine zentrale Wirkung (Santesson und Koraen). Am Hunde bewirkten 0,5 g von Tetramethyliumjodid Respirationslähmung und fibrilläre Zuckungen, darauf Herzverlangsamung und Stillstand, 0,25 g bewirkten Sekretion, Pupillenerweiterung, starke und mühselige Atmung, Lähmung, speziell der Hinterbeine, Wiederherstellung nach etwa $^1/_2$ Stunde. Erst bei hohen Dosen werden neben Nervenendigungen auch die Muskelfasern gelähmt (Rabuteau).

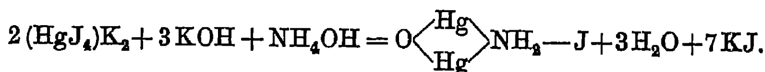
Viel schwacher wirkt die Tetraathylammoniumbase. Hier ist auch die direkte Muskelwirkung starker ausgepragt. 0,2 g Tetraathylammoniumhydrochlorid auf 50 g Frosch machen sowohl die Nervenendigungen wie die Muskelsubstanz vollig unreizbar. Im Gegensatz zum Verhalten des Tetramethylammoniumchlorids scheinen die von der Äthylverbindung affizierten Praparate sich nicht schnell zu erholen (Santesson und Koraen)

In bezug auf seine Herzwirkung verhalt sich das Tetramethylammoniumchlorid am intakten Frosch anders als am überlebenden Herzen An ersteren bewirken schon 0,3 mg Herzstillstand, am isolierten Herzen bedarf es hierzu größerer Mengen Offenbar findet am unversehrten Tier neben der Reizung der intrakardialen Hemmungsapparate auch eine Reizung der Vaguszentren statt.

Nachweis und Isolierung der Alkylamine.

Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin, sowie auch die hoheren aliphatischen Amine Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Amylamin, sind in alkalischer Losung mit Wasserdampf fluchtig Sie lassen sich daher aus einem Gemisch von Extraktivstoffen, das durch Natron- oder Kalilauge, Kalk, Baryt, Magnesia oder Soda alkalisch gemacht worden ist, abdestillieren. Um sekundare Reaktionen zu vermeiden, erfolgt die Alkalinisierung besser mit einem milden Alkali, Magnesia oder Soda und die Destillation unter vermindertem Druck und bei niedrigerer Temperatur Das unter diesen Bedingungen im Destillat erhaltene fluchtige Amin laßt sich auf Grund der verschiedenen Eigenschaften der primaren, sekundaren und tertiaren Amine, sowie deren Salze voneinander trennen.

Qualitativer Nachweis. Waßrige Losungen der Aminchlorhydrate, die mit verdunnter Kalilauge versetzt sind, geben mit dem Neßlerschen Reagens (eine alkalische Losung von Mercurikaliumjodid: $[HgJ_4]K_2$) charakteristische Niederschlage, die zur Erkennung der einzelnen Amine dienen können (Charitschkow, Dorée und Golla) Großere Mengen von Ammoniak erzeugen eine braune Fallung



$$2\,(HgJ_4)K_2 + 3\,KOH + NH_4OH = O\begin{matrix} \diagup Hg \diagdown \\ \diagdown Hg \diagup \end{matrix}NH_2 - J + 3\,H_2O + 7\,KJ.$$

Geringe Spuren von Ammoniak bewirken eine Gelbfarbung Mit Methylamin entsteht eine in Wasser unlösliche gelbe oder orange-

farbene Fällung (erstere besitzt die Zusammensetzung $NJ_2Hg_2C_2H_{10}$, letztere $Hg\langle{}^{NH(CH_3)}_{J}\rangle$) Dimethylamin erzeugt einen rotbraunen Niederschlag, Trimethylamin einen weißen, der in mehr Wasser löslich ist Mit Äthylamin entsteht ebenfalls ein weißer Niederschlag $HgJ_2Hg\langle{}^{NH(C_2H_5)}_{Hg \cdot NH(C_2H_5)}$, mit Propylamin ein schokoladefarbiger $NJ\langle{}^{NH(C_3H_7)}_{Hg \cdot Hg — Hg \cdot J \cdot 2\,H_2O}$

Zur Herstellung des Neßlerschen Reagenses löst man 6 g Merkurichlorid in 50 ccm ammoniakfreiem Wasser, fügt 7,4 g Jodkalium, in 50 ccm Wasser gelöst, hinzu, läßt erkalten, gießt die überstehende Flüssigkeit ab und wäscht 3 mal durch Dekantation mit je 20 ccm kaltem Wasser Durch Zugabe von weiteren 5 g Kaliumjodid und etwas Wasser bringt man das Mercurijodid in Lösung Man fügt zur Lösung 20 g Natronlauge und verdünnt nach dem Erkalten auf 100 ccm

Der Nachweis von Ammoniak neben Methylamin gelingt am besten nach François mit Hilfe einer eigens hergestellten Quecksilberjodidjodkaliumlösung Eine solche Lösung, welche ziemlich arm an Alkalilauge und ziemlich reich an Jodkalium ist, fällt in der Kälte weder Methylamin, noch Ammoniak, in der Hitze jedoch Ammoniak ohne Methylamin.

Das Reagens von François enthält im Liter genau 22,7 g Quecksilberjodid, 33 g KJ und 35 g Natronlauge Man löst 0,1 g des fraglichen Methylaminchlorhydrates in 15 ccm Wasser, setzt 5 ccm Reagens hinzu und erhitzt langsam bis zum Auftreten kleiner Gasblasen Bei Gegenwart von 0,1% NH_4Cl bleibt die Flüssigkeit in der Hitze noch klar, bei Gegenwart von 0,2% NH_4Cl entsteht in der Hitze, bei Gegenwart von größeren Mengen NH_4Cl bereits in der Kälte ein braunroter Niederschlag

Eine andere Reaktion zur Prüfung des Methylamins beschreibt Tsalaptani Neutralisiert man eine Lösung von Mono-, Di- oder Trimethylamin mit HCl, dampft zur Trockne, löst in 95%igem Alkohol und erwärmt 5 ccm dieser Lösung mit einigen Milligramm Tetrachlorchinon auf 70—75°, so tritt Violettfärbung ein Mit Ammoniak bezw NH_4Cl erhält man unter diesen Bedingungen keine Farbreaktion

Quantitative Bestimmung und Trennung. Zur Trennung der Alkylamine von Ammoniak benutzt man am besten das Verfahren von François. Es beruht auf der Beobachtung, daß gelbes HgO sich mit Ammoniak zu Ammoniummercurioxyd verbindet, während es mit den primären, sekundären und tertiären Methyl- und Äthylamin dagegen nicht reagiert

Zur Reinigung auf trocknem Wege leitet man das Gasgemisch über eine lange Schicht von gekorntem, gelben HgO; zur Reinigung auf nassem Wege schüttelt man die waßrige Aminlösung mit überschüssigem gelbem HgO ununterbrochen eine Stunde lang 430 g HgO absorbieren 16 g Ammoniak. Man dekantiert die Flüssigkeit durch ein Filter, wascht das HgO mit etwas Wasser, versetzt das Filtrat mit etwas Natronlauge und gesättigter Sodalösung, schüttelt es nochmals eine Stunde mit HgO und filtriert, ohne das HgO auszuwaschen Das Reinigungsverfahren auf trocknem Wege liefert völlig ammoniakfreie Amine, ist aber etwas langwierig, da auf diese Weise höchstens 150 g Chlorhydrat pro Tag gereinigt werden können Das Reinigungsverfahren auf nassem Wege arbeitet weit schneller und liefert ein Amin mit höchstens 0,2% Ammoniak.

Bis zu einem gewissen Grade lassen sich Chloride der Alkylamine auch durch Extraktion mit Alkohol von Ammonchlorid trennen Die Trennung ist jedoch keine genaue und führt z B bei Gemischen von Salmiak und Methylaminchlorhydrat stets zu salmiakhaltigem Methylamin (Bertheaume) Besser sollen die Resultate sein, wenn man statt der Chloride die Sulfate mit Alkohol extrahiert, da die Löslichkeit des Ammonsulfats in Alkohol geringer ist als die des Ammonchlorids (Fleck)

Zur Bestimmung von Ammoniak neben Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin hat man in den älteren Arbeiten (Brieger, Bocklisch und Emmerling) oft die verschiedene Löslichkeit der Platin- und Goldsalze verwertet Nach dem Sublimatverfahren von Brieger (vgl S 18) fanden sich diese Basen je nach den Fällungsverhältnissen bald unter den in Alkohol schwer löslichen Sublimatverbindungen, bald im löslichen Anteil Die in die Chloride übergeführten Basen, wurden dann mit alkoholischer Platinchloridlösung oder mit Goldchloridlösung versetzt und fraktioniert krystallisiert

Das Platinchloriddoppelsalz des Methylamins $(CH_3NH_2\ HCl)_2 PtCl_4$ bildet goldgelbe hexagonale Tafeln, unlöslich in absolutem Alkohol. 100 Teile Wasser lösen bei 13,5° 1,97—2,14 Teile Das Golddoppelsalz $CH_3NH_2\ HCl\ AuCl_3 + H_2O$ bildet Tetraeder Wasserfrei ist es monoklin, es ist sehr leicht löslich in Wasser

Das Platinsalz des Dimethylamins $[(CH_3)_2NH\ HCl]_2PtCl_4$ ist dimorph rhombisch. Schmelzpunkt 206° In heißem Wasser ist es leicht, in kaltem weniger leicht löslich In Alkohol ist es löslicher als das Salz des Methylamins Das Golddoppelsalz $(CH_3)_2NH\ HCl\ AuCl_3$ monokline Tafeln, Schmelzpunkt 202°.

Das Platinsalz des Trimethylamins $[N(CH_3)_3\ HCl]_2PtCl_4$ reguläre, orangefarbene Krystalle. Schmilzt bei 190° und zersetzt sich bei 240—245°. Es ist in absolutem Alkohol löslicher als die Platinverbindung des Dimethylamins 180 ccm kochenden absoluten Alkohols lösen 0,0293 g Salz. Das

Goldsalz $N(CH_3)_3$ HCl · $AuCl_3$ gelbe monokline Krystalle Es schmilzt nach den verschiedenen Angaben bei 228, 253 oder 270°. In Wasser ist es wenig löslich, leichter in Alkohol.

Das Platinsalz des Äthylamins $(C_2H_5NH_2\ HCl)_2PtCl_4$ orangegelbe flache Rhomboeder, hexagonal rhomboedrische Krystalle Schmelzpunkt 218° (ohne Zersetzung) Das Goldsalz $C_2H_5NH_2$ HCl $AuCl_3$ goldgelbe monokline Prismen, in Wasser leicht löslich, Schmelzpunkt 194—196°

Um die vier Basen voneinander zu trennen, kann man auch das Verfahren von Bertheaume anwenden, man zerlegt das in Form der Chlorhydrate vorliegende Basengemisch zunachst in zwei Gruppen a) Ammoniak und Methylamin, b) Dimethylamin und Trimethylamin Sodann läßt sich eine weitere Zerlegung der in Chloroform unloslichen Aminchlorhydrate (Ammoniak und Methylamin) nach dem Verfahren von François (vgl S 47) erzielen Die chloroformloslichen Aminchlorhydrate (das Dimethylamin- und das Trimethylaminchlorhydrat) trennt man auf Grund der verschiedenen Loslichkeit ihrer Perjodide in Wasser

Das Dimethylaminperjodid $(CH_3)_2NH$ HJ J_3 bildet hexagonale, an trockener Luft bestandige Tafeln Schmelzpunkt 83—85° Das Trimethylaminperjodid $(CH_3)_3N$ HJ J_4 hexagonale Tafeln Schmelzpunkt 65° Die Fallbarkeitsgrenze einer waßrigen Trimethylaminchlorhydratlosung durch Jodjodkali liegt bei 1 · 50 000 Bei Gegenwart von NH_4Cl wird die Fallbarkeit noch erhoht, so daß die Grenze bei 1 · 1 000 000 liegt

Das abgeschiedene schwerer losliche Trimethylaminperjodid lost man in Natriumbisulfit und destilliert das durch Natronlauge in Freiheit gesetzte Trimethylamin ab Aus der Mutterlauge des Trimethylaminperjodids kann man das Dimethylamin in gleicher Weise isolieren. Das Verfahren von François ist in Gegenwart eines sehr großen Ammoniakuberschusses nicht anwendbar Um den Ammoniakuberschuß zu entfernen, hat Bertheaume das Verfahren in geeigneter Weise modifiziert.

Will man ohne Rucksicht auf andere noch vorhandene Amine das Trimethylamin bestimmen, so laßt sich mit Erfolg das Verfahren von Filippi anwenden. Dieses beruht darauf, daß Natriumhypobromit (dargestellt durch Eintropfen von 25 ccm Brom in 500 ccm einer 20%igen NaOH-Losung) bei gewohnlicher Temperatur das Chlorammonium, Methylamin- und Dimethylamin-, Äthylamin- und Diäthylaminhydrochlorid usw. sofort und vollständig zerstort, wahrend das Trimethylamin zunachst unangegriffen bleibt. Wird der Überschuß an Hypobromit, sobald die durch die Reaktion des Hypobromits auf das Ammoniak und die

primaren und sekundaren Amine bedingte Entwicklung von Stickstoff aufgehört hat, durch HCl zerstort, so kann die schädliche Wirkung des Hypobromits auf das Trimethylamin aufgehoben werden. Man macht die Losung dann alkalisch und destilliert das Trimethylamin in titrierte Saure.

Dorée und Golla verbesserten das Filippische Verfahren, indem sie die Destillation der Harnbasen in barytalkalischer Losung und bei gelinder Temperatur vornahmen. Nach der Oxydation des Ammoniaks, der primaren und sekundaren Amine mit Natriumhypobromit entfernen sie das überschüssige NaOBr durch Zugabe von Natriumarsenit.

Zur Trennung von Trimethylamin und Ammoniak benutzt Bauer die Fahigkeit der Ammonsalze mit Formaldehyd unter Freiwerden formoltitrierbarer Saure zu reagieren, wahrend die Salze des Trimethylamins unverandert bleiben Er bestimmt zunachst die Menge des formoltitrierbaren Stickstoffs, zerlegt sodann die gebildeten Methylenaminoverbindungen mit Salzsaure, konzentriert die Losung, macht alkalisch und destilliert das Ammoniak gemeinsam mit dem Trimethylamin in titrierte Saure Durch Subtraktion des durch Formoltitration ermittelten Ammoniakgehaltes von der Summe des Ammoniaks und Trimethylamins berechnet man die Menge des Trimethylamins.

Auf der Reaktion mit Formaldehyd beruht auch ein Verfahren, das von Délépine zur Trennung von Methyl-, Di- und Trimethylamin ausgearbeitet worden ist Lost man das Gemisch der Aminsalze in 40 %iger Formaldehydlosung und versetzt mit dem gleichen Volumen Kalilauge, so reagieren nur Methyl- und Dimethylamin mit dem Formaldehyd Letzteres bildet Tetramethylmethylendiamin und Dimethylaminomethanol, ersteres Trimethyltrimethylendiamin $(CH_2:NCH_3)_3$. Bei der Destillation geht zuerst das unveranderte Trimethylamin über; bei 80—85° siedet das Tetramethylmethylendiamin, wahrend das Trimethyltrimethylendiamin bei 166° uberdestilliert. Über die Reaktion von Ammoniak und Formaldehyd vgl auch Brochet und Cambier, Eschweiler, Knudsen, Werner.

Außer diesen speziell fur Methyl-, Dimethyl- und Trimethylamin ausgearbeiteten Bestimmungs- und Trennungsverfahren existieren mehrere allgemeine Methoden, die es ermoglichen ein Gemisch primarer, sekundarer und tertiarer Basen quantitativ voneinander zu scheiden. Diese Verfahren grunden sich auf das

verschiedenartige Verhalten der primären, sekundaren und tertiären Amine gegenuber salpetriger Säure (vgl. S 19), Benzolsulfochlorid (Hinsberg), Oxalsaureester, Grignardschem Reagens (Hibbert, Wise, Sudborough) Da sie in ausführlicheren Lehrbüchern der organischen Chemie (vgl. z B Meyer und Jacobson „Lehrbuch der organischen Chemie" II Auflage, Leipzig, Veit & Co 1907, 359 u. ff) beschrieben sind und zur Trennung der biogenen Alkylamine bis jetzt kaum Anwendung gefunden haben, seien sie hier bloß der Vollstandigkeit halber erwahnt

Die hoheren biogenen Alkylamine. Butyl-, Amyl- und Hexylamin kann man dem Untersuchungsmaterial statt durch Wasserdampfdestillation auch durch Extraktion mit einem organischen Losungsmittel (Äther, Amylalkohol) entziehen Man wird zu diesem Zweck das zu verarbeitende Material zuerst von Proteinen, Fetten und Lipoiden befreien (vgl S 14) und die gereinigten Produkte der Extraktion unterwerfen Die in den organischen Losungsmitteln gefundenen Basen isoliert man entweder durch fraktionierte Destillation (Gautier) oder durch Überfuhrung in charakteristische Salze und Derivate (Oxalate, Benzoyl- und Benzolsulfoverbindungen)

Das Oxalat des n-Butylamins $(C_4H_{11}N)_2$ $C_2O_4H_2$ bildet in Wasser leicht losliche Krystallkrusten, das des Isobutylamins große Tafeln. — Das Benzolsulfo-n-Butylamid $C_6H_5SO_2$ $NH \cdot C_4H_9$ ist ein Öl, in Wasser unloslich, in Alkalien, Alkohol und Benzol leicht löslich. Das Dibenzolsulfonbutylamid $(C_6H_5SO_2)_2NC_4H_9$ bildet Tafelchen, Schmelzpunkt 89 bis 90°, in Wasser und Alkalien unloslich, in heißem Alkohol schwer loslich — Isobutylbenzamid C_6H_5CO NH $CH_2CH(CH_3)_2$ Nadeln aus Benzol, Chloroform oder Alkohol Schmelzpunkt 57°, Kochpunkt $_{760}$ 295—296° unter geringer Zersetzung — Benzolsulfo-Isobutylamid $C_6H_5SO_2 \cdot NH$ $CH_2CH(CH_3)_2$ Krystalle, Schmelzpunkt 53°, leicht löslich in Alkali, Alkohol, Äther und Benzol. — Das Hydrochlorid des Isoamylamins zerfließliche, bitter schmeckende Kristalle Das Hydrobromid glanzende Blättchen, Schmelzpunkt 225° Das Chloroplatinat Blattchen, in siedendem Wasser leicht löslich Das Chloraurat breite dünne Blattchen aus Wasser. Schmelzpunkt 145° Das saure Oxalat des Isoamylamins krystallisiert aus Alkohol + Äther und schmilzt bei 166°. Das neutrale Oxalat schmilzt bei 200—207° — Das Benzolsulfoisoamylamid $C_6H_5SO_2 \cdot NH$ $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ dickes farbloses Öl, leicht loslich in Benzol, Alkohol und Äther. — Dibenzolsulfonisoamylamid $(C_6H_5SO_2)_2N$ C_5H_{11} weiße Krystalle Schmelzpunkt 71,5°, unloslich in Wasser und Alkali, leicht loslich in Alkohol und Äther

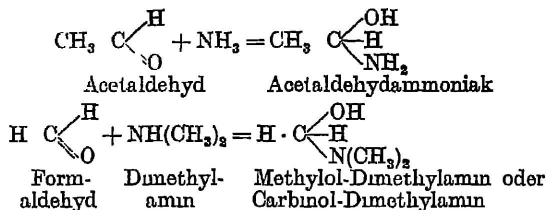
Da die Siedepunkte der hoheren Alkylamine nicht sehr weit auseinanderliegen — das n-Butylamin siedet bei 75,5°, das Iso-

butylamin bei 68—69°, das n-Amylamin bei 104°, das Isoamylamin bei 96—97°, das n-Hexylamin bei 101° — wird eine fraktionierte Destillation nur dann zum Ziele führen, wenn großere Mengen der Basen zur Verfugung stehen Über die Trennung des Amylamins von Phenylathylamin und Oxyphenylathylamin (Barger und Walpole) vgl S 285.

II. Gruppe

Die Alkanolamine (Alkamine).

Die Alkanolamine unterscheiden sich von der Gruppe der Alkylamine durch das Vorhandensein eines alkoholischen Hydroxyls Zu den Alkanolaminen gehoren demnach die bereits S 10 erwahnten Hydramine, welche durch Addition von Ammoniak bezw Aminen an Aldehyde entstehen und die gewohnlich auch als Aldehydammoniake bezeichnet werden, z B.

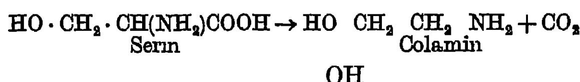


Diese Hydramine, welche Oxygruppen und Aminogruppen an demselben Kohlenstoffatom tragen, sind als Zwischenstufen bei dem oxydativen Abbau bezw reduktiven Aufbau der Alkylamine aufgefaßt worden. In der Natur spielen sie hochstens als intermediare Produkte eine Rolle, da sie infolge ihrer Labilitat — eine Anzahl Verbindungen sind im Laboratorium synthetisch hergestellt und studiert worden — kaum in nachweisbarer Menge auftreten.

Auch die bestandigen Alkanolamine, welche Aminogruppe und Oxygruppe nicht an demselben Kohlenstoffatom tragen, finden sich in der Natur gewohnlich nicht in freiem Zustande, sondern als Ester, in welchen das alkoholische Hydroxyl mit sauren Gruppen verankert ist. Dies gilt vor allem für das einfachste Alkanolamin, den Aminoathylalkohol $HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ und dessen Methylierungsprodukt, das Cholin $HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3$.

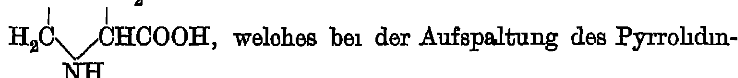


Aus ihnen entstehen durch esterartige Verkupplung mit der Glycerinphosphorsaure: $HO \cdot CH_2 \cdot CH \cdot O \cdot [PO(OH)_2]CH_2OH$ bezw. mit deren Fettsaurederivaten die Lecithine oder Phosphatide vgl S 55; als solche sind sie im Tier- und Pflanzenreich allgemein verbreitet und werden daraus durch hydrolytische Prozesse in Freiheit gesetzt. Neben der vorzugsweise phosphatidogenen Entstehung der Alkanolamine darf aber auch eine proteinogene Bildung in Betracht gezogen werden. Wenigstens ist es nicht ausgeschlossen, daß die als Eiweißbausteine nachgewiesenen Oxyaminosauren, wie das Serin, durch Decarboxylierung in Alkanolamine ubergehen konnen



$$\underset{\text{Serin}}{HO \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH} \rightarrow \underset{\text{Colamin}}{HO\ CH_2\ CH_2\ NH_2} + CO_2$$

Das Trimethylserin $HO \cdot CH_2 \cdot CH \cdot \overset{OH}{[N}(CH_3)_3]COOH$ würde sich in analoger Weise in Cholin verwandeln, ebenso das Carnitin, die α-Oxy-γ-trimethylaminobuttersaure $HO \cdot N(CH_3)_3CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH$ in das Homocholin $HO \cdot N(CH_3)_3CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ und das Oxyprolin



$HOHC—CH_2$ / H_2C / $CHCOOH$ / NH, welches bei der Aufspaltung des Pyrrolidinringes in δ-Amino-γ-Oxyvaleriansaure oder in α-Amino-γ-Oxyvaleriansäure $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ bezw $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)\ COOH$ ubergeht, wurde sich als Muttersubstanz fur einen Aminobutylalkohol erweisen

Decarboxylierungen von Oxyaminosauren sind bis jetzt nicht beobachtet worden Wenn aber diese Vorgange doch ins Auge gefaßt worden sind, so geschah dies namentlich deshalb, weil wir glauben, daß die im tierischen Organismus sich vollziehende Bildung von Taurin $HO_3S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ aus Cystein $HS\ CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$ einen vollig analogen Fall darstellt Der Übergang des Cysteins in Taurin, der als erwiesen gelten darf (v. Bergmann, Wohlgemuth, Friedmann, Neuberg und Ascher), setzt aber für das Cystein (Thioserin) denselben Decarboxylierungsvorgang voraus, den wir für die Oxyaminosäuren für moglich erachten.

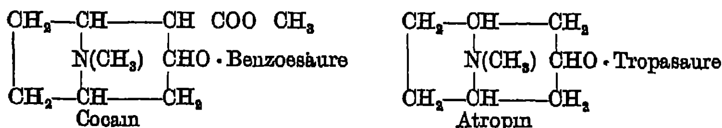
Das Cholin ubt auf den tierischen Organismus eine alkaloidartige Wirkung aus und ist deshalb eingehend pharmakologisch studiert worden. Die treibende Ursache hierzu lag nicht bloß in der allgemeinen Verbreitung und in der leichten Entstehungs-

moglichkeit dieser Base, sondern auch in dem Umstand, daß das **Muscarin**, ein aus Fliegenpilz dargestelltes Toxin, pharmakologisch und auch chemisch sich dem Cholin als sehr ahnlich erwies.

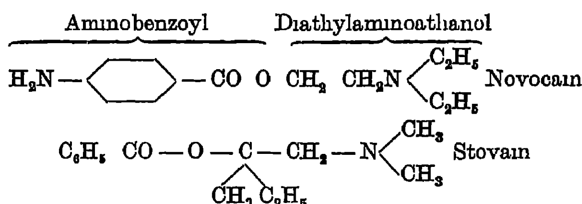
Wiewohl nach den obigen Darlegungen die Oxyaminosauren die Moglichkeit zur Entstehung von hoheren Alkanolaminen geben, so sind die nachsten Homologen des Cholins und Colamins mit Sicherheit in der Natur bis jetzt nicht nachgewiesen worden. Das von Ackermann und Kutscher im Fleischextrakt aufgefundene Neosin, welches nach seiner elementaren Zusammensetzung und seinem chemischen Verhalten dem nachst hoheren Homologen des Cholins entspricht, konnte mit den verschiedenen synthetisch dargestellten Homocholinen nicht identifiziert werden

Neosin $C_6H_{17}NO_2$ findet sich in wechselnden Mengen im Muskelextrakt (Kutscher) und im Krabbenextrakt (Ackermann und Kutscher) Bei der Verarbeitung nach der Methode von Kossel und Kutscher (vgl. S. 17) gelangt es in die sogenannte Lysin-Betain-Fraktion, aus der es mit alkoholischer Sublimatlösung ausgefallt wird Von anderen in diese Fällung eingehenden Basen, trennt man es durch fraktionierte Kristallisation der Platin- und Golddoppelsalze Das Chloroplatinat ist in Alkohol wenig löslich, das Chloraurat wenig löslich in kaltem, leicht löslich in heißem Wasser, leicht löslich in absolutem Alkohol, Schmelzpunkt 202—203° ohne Zersetzung.

Das Sphingosin $C_{17}H_{35}NO_2$, ein Spaltprodukt des Cerebrons (vgl. S 101) darf man als höheren Aminoalkohol auffassen, doch ist seine Konstitution ebenfalls noch nicht aufgeklart. Die hoheren Alkanolamine besitzen aber dennoch ein erhebliches Interesse, weil sie einen Übergang darstellen, der von den einfachen naturlichen Aminen zu den kompliziert gebauten Coca- und Tropaalkaloiden fuhrt. Cocain und Atropin sind, wie nachstehende Formeln erkennen lassen, Saurederivate eines hoheren cyclischen Alkanolamins, des Tropins, in welchen das alkoholische Hydroxyl durch einen Säurerest verestert ist, und zwar beim Cocain durch den Benzoesaurerest, beim Atropin durch den Tropasäurerest



Wenn man den chemischen Aufbau dieser Alkaloide mit demjenigen höherer Alkanolaminderivate, z. B. des Novocains und des Stovains vergleicht, so ist die chemische Verwandtschaft dieser Verbindungen ohne weiteres erkennbar.

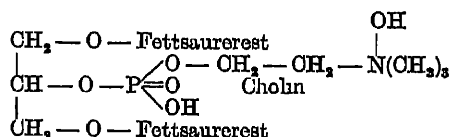


Der chemischen Analogie entspricht auch eine Ähnlichkeit des pharmakologischen Verhaltens, die so weitgehend ist, daß diese synthetischen Körper in der Therapie mit vollem Erfolg statt der Naturprodukte angewandt werden

Bei Verlängerung der Kohlenstoffkette des Alkamins können natürlich weitere Amino- und Oxygruppen eintreten. In ersterem Falle resultieren Polyoxyalkylamine Zu diesen gehört das physiologisch wichtige Glucosamin $\frac{O}{H}\!>C \cdot CH \cdot (NH_2)CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CH_2OH$ Das Glucosamin, gleich wie seine Stereoisomeren das Chondrosamin und das Galaktosamin, enthält neben der Aminogruppe und den Alkoholhydroxylen noch eine Aldehydgruppe und steht in naher Beziehung zu den Zuckerarten. Es tritt in der Natur wie die anderen Alkanolamine als Bausteine höherer Komplexe auf, indem es sich durch Polymerisation und durch Eintritt von Säureresten zu größeren Molekülen vereinigt Über den Aufbau dieser komplizierten Derivate, die als Chitin, Mucine und Mucoide, Chondroitin und Mykosin eine große biologische Bedeutung besitzen, soll weiter unten berichtet werden.

Cholin und Aminoäthylalkohol (Colamin).

Aminoäthylalkohol und Cholin sind die hauptsächlichsten basischen Bausteine der Lecithine Den chemischen Aufbau der Lecithine pflegt man im allgemeinen durch folgendes Formelbild zu veranschaulichen



Doch kann diese Formulierung nur als eine schematische betrachtet werden. Tatsächlich unterscheiden sich die aus verschiedenen pflanz-

lichen und tierischen Geweben isolierten Phosphatide in mannigfacher Weise Entweder variieren die substituierenden Fettsäureradikale, die bald gesättigt, bald ungesättigt sein können, oder an die Stelle von Glycerin tritt ein anderer Polyalkohol (Galaktosamin) Schließlich vermag auch ein anderer Aminoalkohol (Colamin, Sphingosin) die Stelle des an die Phosphorsäure gekuppelten Cholins einzunehmen

Diese Mannigfaltigkeiten richtig zu erkennen, war äußerst schwierig, da die verschiedenen Phosphatide nicht nur sehr leicht veränderliche Substanzen sind, sondern in den Pflanzen- und Tiergeweben in wechselnden Verhältnissen nebeneinander vorkommen und im großen ganzen gemäß ihrem analogen Aufbau ein ähnliches chemisches Verhalten zeigen Erlandsen hat auf Grund der wechselnden Proportion von Phosphor und Stickstoff eine Klassifikation auf chemischer Basis versucht und die Phosphatide eingeteilt in Monoamido-Monophosphatide (P N wie 1: 1), Monoamido-Diphosphatide (P: N wie 2. 1), Diamido-Monophosphatide (P. N wie 1: 2)

Eine Trennung der verschiedenen Phosphatide war bisher nur dadurch möglich, daß man die Unterschiede der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, speziell Alkohol, Äther und Aceton zu Hilfe nahm Die durch diese Extraktionsmittel voneinander getrennten Phosphatide sind nicht immer wohl charakterisierte Substanzen. Da die Löslichkeit der Phosphatide sich unter dem Einfluß des Luftsauerstoffs und der Wärme dauernd ändert, da ferner gewisse Verunreinigungen (Kohlenhydrate, Purinkörper) nur schwierig aus dem Phosphatidgemisch entfernbar sind, hat man oft oxydierte oder unreine Lecithine als neue Phosphatide beschrieben und mit besonderen Namen belegt Zur Zeit kann man unter Berücksichtigung dieser Umstände etwa folgende Typen organischer lipoidlöslicher Phosphorstickstoffverbindungen unterscheiden: das eigentliche Lecithin, das Kephalin, das Cuorin und das Carnaubon

Das eigentliche **Lecithin** ist im Pflanzen- und Tierreich allgemein verbreitet. Es ist ein Monoaminophosphatid und ist löslich in Alkohol, Äther, Petroläther, unlöslich in Aceton Aus den Geweben und Organen ist es nur zum geringen Teil mit Äther extrahierbar; zum größeren Teil findet es sich in einer mehr oder weniger festen Bindung mit Eiweißsubstanzen in der Form von Lecithalbumin (Schulze und Likiernik). Diese Komplexe

werden jedoch beim Erwärmen mit Alkohol oder anderen organischen Lösungsmitteln gespalten, so daß das gesamte Lecithin nach einer solchen Behandlung mit Äther extrahierbar wird.

Das direkt oder nach Behandlung mit Alkohol extrahierte und aus der konzentrierten Lösung mit Aceton gefällte Lecithin enthält eine Menge von Verunreinigungen, die sich nach Mac Lean dadurch entfernen lassen, daß man eine wäßrige Emulsion der Lecithine mit Aceton fällt, wobei die mit Wasser sonst schwer extrahierbaren Beimengungen im acetonhaltigen Wasser gelöst bleiben

Das Lecithin erwies sich nach den Arbeiten von Trier, Baumann und Mac Lean als ein wechselndes Gemisch von Aminoäthylalkohollecithin und Cholinlecithin

Eine Trennung dieser beiden Lecithine ließ sich bis zu einem gewissen Grade auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der Cadmiumsalze erzielen. Das aus der alkoholischen Lösung der Lecithine mittels alkoholischer Cadmiumchloridlösung ausgefällte Gemisch der Cadmiumchloridverbindungen der Lecithine läßt sich mit Äther fraktionieren Die Cadmiumchloridlösung des Cholinlecithins bleibt ungelöst, während in den Alkohol vorzugsweise die Cadmiumverbindung des Aminoäthylalkohollecithins geht. Die in Äther ungelöste Cadmiumverbindung des Cholinlecithins wurde aus zwei Teilen Essigäther + 1 Teil Alkohol umkrystallisiert und bildete unter dem Mikroskop sternförmig angeordnete Nadeln (Levene und West) Der in Äther lösliche Teil des Cadmiumsalzes enthielt noch ca 30% Cholinlecithin. Eine weitere Reinigung war erfolglos.

Mittels einer S. 89 beschriebenen einfachen Methode läßt sich in einem Gemisch von Colamin- und Cholinlecithin leicht die Verteilung des Stickstoffs auf Cholin und Colamin bestimmen Der Cholinanteil beträgt im Leberlecithin 25% (Heffter), 42% (Erlandsen), 42—75% (Mac Lean), im Eigelblecithin 77% (Moruzzi), 65% (Mac Lean), im Herzlecithin 42—74% (Mac Lean), in anderen Arten von Eigelblecithin 77%, im Handelslecithin Riedel 80%, im Handelslecithin Kahlbaum 90%, im Milchlecithin 39,5% (Osborne und Wakemann). Sowohl im Rinder- wie im Schafhirnlecithin ist der Gehalt an Cholinstickstoff dem an Aminoäthylalkoholstickstoff ungefähr gleich, zusammen gleich etwa 85% des gesamten Stickstoffs des Lecithins Die übrigen 15% sind in Form eines nicht hydrolysierbaren Rückstandes vorhanden (Darrah und Mac Arthur).

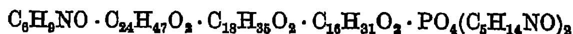
Das **Kephalin** ist ebenfalls ein Monoaminomonophosphatid. Es ist löslich in Äther und Petroläther, unlöslich in Alkohol und Aceton Es findet sich unter den Lipoiden des Gehirns (Koch, Wagner, Fränkel), aus deren alkoholischen Lösungen es sich

beim Stehen langsam abscheidet, es läßt sich auch aus den Äther- und Petrolätherauszügen mittels Alkohol niederschlagen. Einige Forscher haben die basische Komponente des Kephalins von Cholin verschieden erachtet Nach Koch soll Äthanolmethylamin $CH_3 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ vorliegen. Nach Cousin enthält jedoch das Kephalin ausschließlich Cholin, nach Baumann Aminoäthylalkohol Wahrscheinlich liegt auch hier ein Gemisch beider Lecithine vor (Levene und West).

Das **Cuorin**, ein Monoamido-Diphosphatid wurde von Erlandsen aus Herzmuskel isoliert und findet sich nach Mac Lean auch in anderen Geweben vor.

Es ist löslich in Äther, unlöslich in Alkohol und Aceton. Für seine Zusammensetzung ist die Formel $C_{71}H_{125}NP_2O_{21}$ aufgestellt worden Das in ihm enthaltene basische Radikal scheint mit Cholin nicht identisch zu sein Das Platindoppelsalz derselben bildet aus alkoholischer Lösung orangegelbe Oktaeder, kleine Konglomerate oder hexagonale Platten, wie beim Cholinplatinchlorid (Pt-Gehalt 37,26%)

Das **Carnaubon** aus den Nieren von Rindern (Dunham und Jacobson) und aus den Nieren von Pferden (Mac Lean) ist ein Diaminomonophosphatid, wenig löslich in heißem Alkohol, Benzol und Amylalkohol Beim Erkalten scheidet es sich daraus ab. Es ist unlöslich in Äther In diesem Produkt sind das Glycerin anscheinend durch Galaktose oder Galaktosamin, die Fettsäuren durch Carnaubinsäure und Stearinsäure vertreten Ferner ist ein Molekül Phosphorsäure, welches zwei Moleküle Cholin trägt, vorhanden. Die Verbindung entspricht mutmaßlich folgender Formel:



$$C_6H_9NO \cdot C_{24}H_{47}O_2 \cdot C_{18}H_{35}O_2 \cdot C_{16}H_{31}O_2 \cdot PO_4(C_5H_{14}NO)_2$$

Neben diesen mehr oder weniger charakterisierten Phosphatiden sind noch andere lipoidlösliche phosphor- und stickstoffhaltige Verbindungen beschrieben worden Wir erwähnen hier das Triaminodiphosphatid, Sahidin, aus Menschenhirn (Fränkel), das aus Pankreas isolierte Vesalthin (Fränkel und Pari), gewisse kohlenhydrathaltige Phosphatide aus Pflanzensamen (Winterstein und Hiestand, Winterstein und Stegemann) Diese zum Teil mangelhaft charakterisierten Verbindungen stellen wahrscheinlich Gemische dar, die sich im Lichte der durch die Entdeckung des Aminoäthylalkohols gegebenen neueren Anschauung über den Aufbau der Lecithine, sowie mit Hilfe der verbesserten Methoden zur Aufarbeitung von Lecithingemischen vielleicht bald entwirren lassen.

Die biologische Bedeutung der Lecithine ist eine sehr weitgehende. Die eigentümlichen Löslichkeitsverhältnisse, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, spielen sicher eine wichtige Rolle in den chemischen und den physikalisch-chemischen Vorgängen des Protoplasmas. Die Variationsfähigkeit der Komponenten des zugrunde liegenden Polyalkohols (Glycerin, Galaktose, Galaktosamin), der Fettsäureradikale (Öl-, Palmitin-, Stearin-, Carnaubinsäure), der an der Phosphorsäure gebundenen basischen Reste (Cholin, Colamin) läßt eine große Mannigfaltigkeit möglich erscheinen. Ihre Verteilung und ihre spezifische Zusammensetzung in den einzelnen Geweben und Organen mag zum erheblichen Teil deren spezifische Leistungsfähigkeit bedingen.

Lecithin findet sich im Pflanzen- und Tierreich allgemein verbreitet. Im Eigelb wurde es 1846 von Gobley nachgewiesen. Die Erforschung der Pflanzenlecithine verdanken wir Schulze und seinen Mitarbeitern. Speziell die zur Entwicklung und Fortpflanzung bestimmten Organe sind lecithinreich. Frisches Eigelb enthält 9,4% Lecithin. Der Lecithingehalt von Pflanzensamen ist ziemlich hoch: 1,55% bei gelben Lupinen, 1,64% bei Sojabohnen, 1,22% bei Wicken, 0,81% bei Bohnen, 0,65% bei Weizen, 0,57% bei Roggen, 0,74% bei Gerste, 0,88% bei Lein.

Der Lecithingehalt gekeimter Samen ist erheblich geringer als derjenige ungekeimter (Schulze und Steiger). Besonders in etiolierten Keimpflanzen findet eine Lecithinverarmung statt. In 4wöchigen etiolierten Keimpflanzen von Vicia sativa fanden sich nur noch 0,19% Lecithin, während die ungekeimten Samen 0,74% dieser Substanz enthielten (Schulze und Winterstein).

Bei der Entwicklung am Licht erfolgt namentlich in den chlorophyllhaltigen Organen eine Zunahme des Lecithingehaltes der Keimpflanzen (Maxwell). Es besteht offenbar ein gewisser Antagonismus zwischen Fett und Lecithinstoffwechsel derart, daß fettreiche Gewebe lecithinarm sind und umgekehrt. Auf diese Wechselbeziehungen hat u. a. Trier hingewiesen, der sie mit seiner Theorie über die Entstehung des Aminoäthylalkohols und Cholins und den Aufbau des Lecithins, die weiter unten noch eingehender erwähnt werden soll, in Einklang brachte. Auch im Tierreich sprechen manche Beobachtungen für einen derartigen engen Konnex. Erzeugt man an Säugetieren durch Verabreichung von gelbem Phosphor eine Vergiftung, so tritt als regelmäßiges Symptom Leberverfettung auf. Diese Phosphorfettlebern sind lecithinarm. Offenbar hat der lipoidlösliche Phosphor irgendwie

storend in die Bildung der Leberlecithine eingegriffen, und die zu deren Synthese nicht mehr verwendbaren Fettsauren sind als Fett abgelagert worden. Es ist nach Isaak möglich, daß das gleichzeitig gehemmte Oxydationsvermogen der Leberzelle mit diesen Storungen des Lecithin- und Fettstoffwechsels im Zusammenhang steht. Auch die bei chronischer Verabreichung von Schlafmitteln (Chlorhydrat) an Hunden beobachtete Verarmung des Blutes und Gehirns an Phosphatiden (Waser) laßt sich in ähnlichem Sinne deuten.

Das Lecithin ist sowohl durch oxydative wie hydrolytische Agenzien leicht angreifbar Unter dem Einfluß des Lichts und des Sauerstoffs der Luft farbt es sich gelb bis braun, und verandert seine Loslichkeit Diese Unbestandigkeit beruht offenbar auf der Anwesenheit von leicht oxydierbaren ungesattigten Fettsaureradikalen, wenigstens ist das Lecithin, welches diese Doppelbindungen durch katalytische Hydrierung verloren hat, das Hydrolecithin von Riedel, weit beständiger. Durch saure und alkalische Hydrolyse wird das Lecithin in seine Bestandteile zerlegt Das Cholin und die Fettsäuren werden rascher aus dem Verband losgelost als die Phosphorsaure. Wahrend man fruher die Hydrolyse des Lecithins meistens mit heißer Barytlauge bewerkstelligte, hat sich spater herausgestellt, daß die Spaltung ebensogut in saurer Losung verlauft.

Moruzzi und Mac Lean haben hierzu noch konzentriertere Schwefelsaure verwendet Malengreau und Prigent haben gezeigt, daß sich die Hydrolyse des Lecithins in der Warme mit den sehr verdunnten Losungen von $^1/_{10}$ n-H_2SO_4 und $^1/_{10}$ n-HCl quantitativ durchfuhren läßt Die Abspaltung der Fettsäuren und des Cholins braucht dabei allerdings etwas längere Zeit (5—8 Stunden), als dies bei der Anwendung stärkerer Säuren der Fall ware. Bei achtstundigem Kochen des Lecithins mit $^1/_{10}$ n-HCl ist die Hydrolyse der Fettsauren und des Cholins fast ganz erreicht, die der Glycerinphosphorsaure betragt nur 12,8% der Gesamtmenge Bei 72-stundigem Kochen mit $^1/_{10}$ n-Essigsaure ist die Abspaltung der Fettsauren und des Cholins vollständig Die Hydrolyse des Glycerinphosphorsaureesters beträgt nur 23,9% der Gesamtmenge statt 72,7%, wie sie durch Behandlung mit Schwefelsaure erreicht wird.

Der Abbau und Umbau der Lecithine vollzieht sich in der Pflanzen- und Tierzelle zunachst unter der Einwirkung hydrolytischer Fermente. Ob sich hierbei spezifische Lecithinasen betatigen, ist kaum entschieden. Ein eigentumliches lecithinspaltendes Ferment ist im Cobragift enthalten. Dieses bewirkt unter Abspaltung von Fettsauren eine partielle Hydrolyse des Lecithins (Delezenne und Fourneau) Es resultieren dabei

stark hämolytische Gifte, Lysocithine genannt. Auf diesen Vorgang ist die von P. Ehrlich und Keyes entdeckte aktivierende Wirkung des Lecithins auf die Cobragifthämolyse zurückzuführen. Die Aktivatorrolle des Lecithins ist demnach so aufzufassen, daß das Lecithin das Substrat für die im Cobragift enthaltenen speziellen Lecithinasen abgibt. Von Interesse ist, daß gewisse esterartige Verbindungen des Cholins (Stearin-, Palmitin- und Ölsäurecholinester) ebenfalls ein ausgesprochenes Hämolysevermögen besitzen (vgl. S. 98).

Nach den Theorien von Werner und Szecsi soll die Lecithinhydrolyse unter dem Einfluß von kurzwelligen Strahlen (Röntgen, Radium), gefördert werden und zum Teil die intensive Wirkung dieser Energiequellen erklären. Nach Guggenheim und Löffler ist aber eine direkte Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf Lecithin nicht vorhanden und eine Aktivierung von Lecithinasen im Organismus unwahrscheinlich.

Pepsin, sowie die autolysierenden Fermente des Gehirns haben nur ein geringes Lecithinspaltungsvermögen (Kutscher und Lohmann).

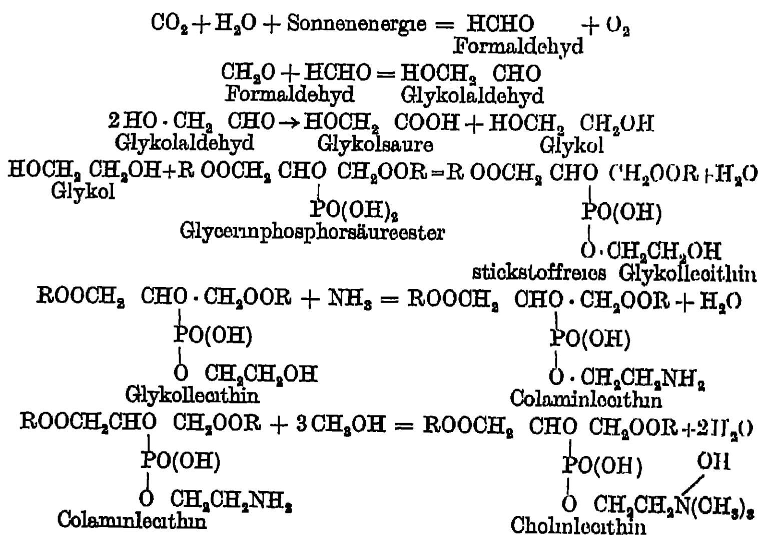
Die Fermente des Darmtraktus sind dagegen imstande, das Lecithin in Phosphorsäure, Glycerin und Fettsäuren zu zerlegen (Bokay, Brugsch und Masuda). Auch die im Magen- und Pankreassaft enthaltenen Lipasen, sowie die fettspaltenden Fermente verschiedener Pflanzen zerlegen das Lecithin in seine Bausteine (Schumoff, Simanowski und Sieber). Das als solches oder in Spaltstücken resorbierte Lecithin bewirkt eine Steigerung der Stickstoffretention und eine Phosphoraufspeicherung (Yoshimoto).

Selbstverständlich hat die Darmflora beim Abbau des Lecithins einen großen Einfluß, da die Zertrümmerung des Lecithins, speziell des stickstoffhaltigen Anteils unter dem Einfluß der Darmbakterien anders verläuft oder erheblich weiter geht. Auf die möglichen Veränderungen des Cholinanteiles soll jedoch erst beim Cholin näher eingegangen werden.

Nach Slowtzoff wird wenigstens ein Teil des in den Darm einverleibten Eigelblecithins als solches resorbiert. Auch die in neuerer Zeit häufiger angewandte Lecithintherapie scheint dafür zu sprechen, daß oral verabreichtes Lecithin im tierischen Organismus verwertet werden kann. Vielleicht läßt sich diese Therapie

unter Berücksichtigung der im vorstehenden ausgeführten chemischen Ergebnisse weiter ausbauen und kritischer verwerten.

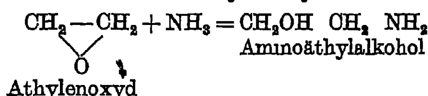
Noch weniger als über den Abbau sind wir über den Aufbau des Lecithins unterrichtet. Eine interessante Theorie hat Trier entwickelt. Nach ihm kondensiert sich der bei der Assimilation gebildete Formaldehyd zunächst zum Glykolaldehyd $CH_2OH \cdot CHO$ (Aldolkondensation). An diesem vollzieht sich unter dem Einfluß einer Aldehydmutase (Parnas, Batelli und Stern) die Canizzarosche Reaktion unter Bildung von Glykol $HO \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$ und Glykolsäure $HO \cdot CH_2 \cdot COOH$. Die Glykolsäure liefert mit Ammoniak Glykokoll. Das Glykol lagert sich an Glycerinphosphorsäure oder deren Fettsäureester an, es entsteht ein Glykollecithin (stickstofffreies Lecithin). Dieses unterliegt der Amidierung, liefert dabei das Colaminlecithin, welches durch Methylierung in Cholinlecithin überzugehen vermag. Diese Vorgänge, die sich speziell in den assimilierenden Organen unter dem Einfluß des Lichtes vollziehen sollen, lassen sich durch folgende Gleichungen veranschaulichen:



Nach obigem Schema, welches sowohl eine Erklärung für die Entstehung des Glykokolls, wie auch für die Synthese der einfachen Lecithine gibt, würden die Alkanolamine in freiem Zustande nicht gebildet werden. Sie entstehen erst sekundär bei der Zerlegung und beim Umbau der Lecithine.

Vor allem scheint das Cholinlecithin den sekundaren hydrolytischen Prozessen unterworfen zu sein, wahrend das Colaminlecithin in der lebenden Zelle nicht zerlegt wird Wenigstens konnte Aminoathylalkohol in freiem Zustande nicht nachgewiesen werden. Freilich besitzen wir fur den Nachweis des Aminoathylalkohols keine so empfindlichen Methoden wie für das Cholin.

Zur Abtrennung des **Aminoäthylalkohols** von den anderen Spaltprodukten des Lecithins verfahrt man am besten nach Trier, welcher zur Trennung des Cholins und Colamins die verschiedenen Eigenschaften der Quecksilber- und Platinsalze (die des ersteren sind in Alkohol wenig loslich, die des letzteren leicht loslich) benützt Andere Methoden zur Trennung und Bestimmung von Aminoathylalkohol siehe S. 88. Zur synthetischen Darstellung eignet sich das Verfahren von Knorr. Dieses beruht auf der Anlagerung von Ammoniak an Äthylenoxyd nach der Gleichung:

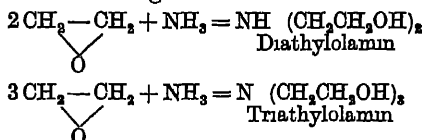


$$CH_2-CH_2 + NH_3 = CH_2OH \cdot CH_2 \cdot NH_2$$

Aminoäthylalkohol

Athylenoxyd

Daneben verlaufen nachfolgende Reaktionen



$$2\,CH_2-CH_2 + NH_3 = NH\,(CH_2CH_2OH)_2$$

Diathylolamin

$$3\,CH_2-CH_2 + NH_3 = N\,(CH_2CH_2OH)_3$$

Triathylolamin

Man hat zur Vermeidung dieser Nebenreaktionen einen großen Überschuß von konzentriertem wäßrigem Ammoniak und starke Kuhlung anzuwenden.

Der Aminoäthylalkohol ist ein farbloses, dickflussiges, stark basisches Öl von schwachem Geruch Er zieht Wasser und CO_2 aus der Luft an. Mit Wasser und Alkohol ist er in jedem Verhältnis mischbar. Wenig loslich in Ligroin, Benzol und Äther, loslich in Chloroform, flüchtiger mit Äther-, als mit Wasserdämpfen. Aus der konzentrierten waßrigen Lösung wird er durch Kalilauge nicht abgeschieden. Die waßrige Losung blaut Lackmus und zerstort die Epidermis ahnlich wie Kalilauge.

Salpetrige Saure und Nitrit in saurer Losung spalten den Stickstoff des Aminoathylalkohols quantitativ ab Hierauf grundet sich eine Bestimmungsmethode des Colamins, sowie des Colaminlecithins (vgl. S. 88) Mit Wasserstoffsuperoxyd und Eisensulfat

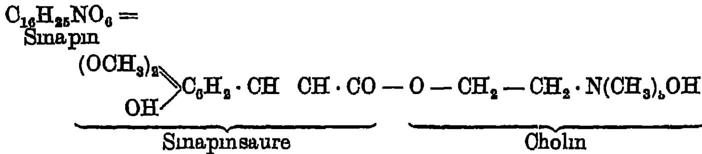
wird der Aminoathylalkohol entweder zu Acetaldehyd oder zu Glyoxylaldehyd oxydiert (Suto). Die Liebensche Jodoformreaktion ist noch in sehr verdünnter wasseriger Losung positiv (Frankel und Cornelius)

Im Tierkorper erleidet der Aminoathylalkohol einen Abbau, der wahrscheinlich ahnlich verlauft wie die Oxydation durch Wasserstoffsuperoxyd Setzt man zu der, eine uberlebende Leber speisenden Perfusionsflussigkeit Aminoathylalkohol, so ist nach zweistundiger Durchstromung in der Perfusionsflussigkeit kein Aminoathylalkohol mehr aufzufinden, da er offenbar in der oben angedeuteten Weise oxydiert worden ist (Guggenheim und Loffler). Nach den von Cremer und Seuffert an Phlorrhizintieren ausgefuhrten Versuchen ist der Aminoathylalkohol nur in beschranktem Maße zur Zuckerbildung befahigt Die per os verabreichte Substanz entfaltete deutlich Narkosewirkungen

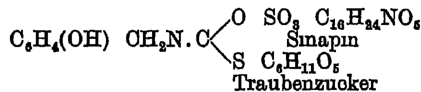
Das am Stickstoff monomethylierte Derivat des Aminoäthylalkohols, der Monomethylaminoäthylalkohol $CH_3NH \cdot CH_2CH_2OH$, ist, wie schon S 58 erwahnt, von einigen Forschern als Baustein des Kephalins vermutet worden Als Spaltprodukt gewisser Alkaloide der Morphinreihe, wurde er ebenso wie der Dimethylaminoäthylalkohol $(CH_3)_2N \cdot CH_2CH_2OH$ von Knorr isoliert und auch synthetisch dargestellt Der Methylaminoathylalkohol ist ein Öl vom Siedepunkt 159°, bei 744 mm Druck der Dimethylaminoathylalkohol siedet bei 128—130° Sie sind wie der Aminoäthylalkohol starke Alkalien.

Das Thioathylamin $HS \cdot CH_2CH_2NH_2$, das schwefelhaltige Analogon des Colamins, würde durch Abspaltung von Kohlensaure aus der entsprechenden Aminosaure, dem Cystein $HS \cdot CH_2CH(NH_2)CO_2H$ hervorgehen Seine Darstellung gelang Gabriel auf synthetischem Wege. Das salzsaure Salz ist hygroskopisch und schmilzt bei 70—72°. Es schmeckt süßlich bitter nach Schwefelwasserstoff und ist leicht loslich in Wasser und Alkohol Das Diaminodiathyldisulfid $H_2N \cdot CH_2CH_2 \cdot S \cdot S \cdot CH_2CH_2 \cdot NH_2$ entsteht aus Cystin bei der trocknen Destillation (Neuberg und Ascher), es ist ohne ausgesprochene physiologische Wirkung.

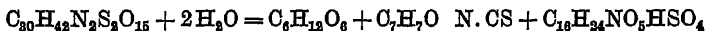
Cholin wurde zuerst von Babo und Hirschbrunn im Sinalbin, einem in Senfsamen enthaltenen Glucosid nachgewiesen Es findet sich dort im basischen Anteil, dem Sinapin $C_{16}H_{24}NO_5$, in der Form eines Esters der Sinapinsaure (Gadamer).



Im Sinalbin selbst ist das Sinapin neben Traubenzucker mit Schwefelsäure an p-Oxybenzylsenföl gekettet



Durch das im Senfsamen enthaltene Ferment (Myrosin) wird das Sinapin und der Traubenzucker aus dem Sinalbin losgelöst



Diesem eigenartigen Vorkommen verdankt das Cholin den obsolet gewordenen Namen Sinkalin. Als eigentlicher Entdecker des Cholins kann jedoch Strecker gelten, welcher bei der Verarbeitung von Galle wahrscheinlich infolge Hydrolyse der darin enthaltenen Phosphatide die Base als Platindoppelsalz isolieren konnte Seither ist das Cholin in den verschiedensten pflanzlichen und tierischen Produkten aufgefunden worden

Vorkommen von Cholin in Pflanzen.

Material	Cholin in %	Autor
Steinpilz	0,0056	Polstorff
Pfifferling	0,01	Polstorff
Junge Rüben (45 Tage alte Pflänzchen)	0,015	Stanek
Rüben (Samen)	0,015	Stanek
Champignon	0,015	Polstorff
Chrysanthemum sinense (Blüten und Blätter)	0,017	Yoshimura
Korn	0,019	Stanek
Cortinellus (lufttrockene Pilze)	0,02	Yoshimura u Kanai
Malzkeime (lufttrocken)	0,02	Yoshimura
Hopfen (Blüten)	0,02	Grieß u. Harrow
Rüben (Blätter)	0,029	Stanek
Gerste	0,035	Stanek
Rüben (Blätter)	0,040	Stanek
Vicia sativa (Samen)	0,045	Schulze
Weizen	0,048	Stanek

Material	Cholin in %	Autor
Trigonella (Samen)	0,05	Jahns
Hafer	0,053	Stanek
Erbsen	0,074	Stanek
Kürbis und Lupinen (Samen)	ca 0,075	Schulze
Linsen	0,091	Stanek
Pferdebohnen	0,096	Stanek
Boletus luridus	0,1	Böhm
Pisum sativum (Samen)	0,1	Schulze
Artemisia gallica (Samen)	0,1	Jahns
Extr. Hyoscyami (Wurzeln u Blätter)	0,26	Kunz
Extr Belladonnae	0,7—1,3	Kunz

Außerdem wurde Cholin nachgewiesen im Mutterkorn (Kraft), im Fliegenpilz (Schmiedeberg und Harnack), in Amanita pantherina (Bohm), in Helvella esculenta (Brieger), in Russula emetica (Kobert), in Boletus satanas (Utz), im Samen von Sinapis alba (Babo und Hirschbrunn, Gadamer), im Saft und in der Melasse von Rüben (Lippmann), in den Keimlingen von Soja hispidus (Schulze), in den Arecanussen (Jahns), in den Keimen von Malz und Weizen (Schulze und Frankfurt), in Samen von Strophantus (Thoms), in den Schößlingen von Bambus (Totani), in Flores helianthi (Buschmann), in den Kohlruben (Schulze und Trier), in den Knollen und oberirdischen Teilen von Topinambur (Schulze und Trier), in den Knollen von Dahlia variabilis (Schulze und Trier), in Daucus carota (Schulze und Trier), in den Knollen von Apius graveolens (Schulze und Trier), in den oberirdischen Teilen von Salvia pratensis (Schulze und Trier), in den oberirdischen Teilen von Stachys silvatica (Schulze und Trier), in Preßkuchen von Sesam indicum (Schulze und Trier), in Chrysanthemum coronaria L. (Yoshimura), in Artemisia vulgaris L. (Yoshimura), in Oryza sativa (Yoshimura), in den jungen Blattern von Morus alba (Yoshimura), in der Reiskleie (Funck), in Caltha palustris (Poulson), im Wein, Weinstein, Weinstock (Struve).

In tierischen Organen und Extrakten wurde Cholin in folgenden Mengen ermittelt: im Harn 0,0002 bis 0,001%, im Serum 0,0002 bis 0,002%, in der Milz 0,012% (Kinoshita), im Pankreas 0,015% (Kinoshita), in der Lunge 0,016% (Kinoshita), im

Muskel 0,022 % (Kinoshita), in der Niere 0,027 % (Kinoshita), im Dünndarm 0,03 % (Kinoshita), im getrockneten Fischrogen 0,07 % (Yoshimura), in der frischen Leber 0,07 % (Smorodinzew), 0,01 % (Kinoshita).

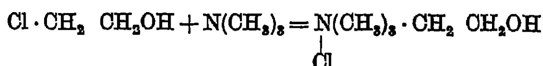
Außerdem wurde Cholin nachgewiesen im Blut (Letsche), im Serum (Gautrelet und Thomas), im Speichel (Houdas), in der Cerebrospinalflüssigkeit (Rosenheim), in der Lumbalflüssigkeit (Kauffmann), in der Galle (Strecker), im Darmextrakt und Sekretin (v. Fürth und Schwarz), in der Thymus-, Milz- und Lymphdrüse (Schwarz und Lederer), im Pankreas, Milz, Ovarium, Niere, Thyreoidea, Speicheldrüse, Knochenmark, Magen- und Darmschleimhaut (Gautrelet), in den Stierhoden (Totani), im Gehirn (Gulewitsch, Halliburton, Kauffmann), im faulen Pferdefleisch (Gulewitsch). Auffallend hoch ist der Cholingehalt der Rindensubstanz der Nebenniere (Lohmann), während die Marksubstanz diese Base nur in geringer Menge enthält.

Das in Pflanzen und Tieren aufgefundene freie Cholin entsteht voraussichtlich durch hydrolytische Zerlegung der Phosphatide, über deren Cholingehalt schon früher (S. 57) berichtet worden ist. Diese Zerlegung kann sowohl durch bakterielle wie auch durch autolytische Fermente erfolgen (S. 61). Ob Cholin in den intakten pflanzlichen und tierischen Organen frei vorkommt, ist oft Gegenstand der Untersuchung gewesen. Großes Interesse bot vor allem die Frage, ob das Cholin in den Körperflüssigkeiten, Cerebrospinalflüssigkeit, Serum, Harn usw. vorkommt, zumal von gewisser Seite (Halliburton, Donath u. a. vgl. im Gegensatz hierzu Mansfeld, Kauffmann) diesem Vorkommen diagnostische Bedeutung für gewisse nervöse Erkrankungen zugeschrieben wurde. Auch nach experimentellen Eingriffen (Parathyreoidektomie) war das Auftreten von Cholin im Harn beobachtet worden (Koch). Eine Entscheidung der Frage war aber erst möglich, nachdem die Methode zum Nachweis und zur Isolierung des Cholins erheblich verfeinert war, und zwar ergaben die nach verschiedenen Methoden (Hunt, Guggenheim und Löffler) ausgeführten Bestimmungen einen Cholingehalt im Blut von etwa 0,002—0,02 g, im Harn von 0,002—0,01 g pro Liter. In ähnlichen Grenzen bewegte sich der Cholingehalt der Cerebrospinalflüssigkeit. Bei Nervenerkrankungen (progressiver Paralyse, Tabes) war der Cholingehalt des Serums und der Cerebrospinalflüssigkeit nicht deutlich erhöht. Wenn hier auch vermehrte Untersuchungen möglicherweise gewisse Unterschiede

ergeben können, so darf es andererseits als erwiesen gelten, daß der von röntgenologischer Seite (Schwarz, Werner) postulierte Lecithinzerfall und eine damit zusammenhangende Cholinmobilisierung unter dem Einfluß kurzwelliger Strahlen (Radium- und Röntgenstrahlen) nicht stattfindet.

Zur Darstellung des Cholins verwendete man früher hauptsächlich das Eigelblecithin (Strecker, Liebreich), welches durch alkalische oder saure Hydrolyse in seine Bestandteile zerlegt wurde. Nach Entfernung des zur Hydrolyse gebrauchten Agens wird das Cholin in alkoholische Lösung übergeführt und über eine Schwermetallverbindung, Quecksilber- oder Platindoppelsalz, oder über das Phosphorwolframat isoliert und gereinigt. Zur Hydrolyse des Lecithins verwendet man gesättigte Barytlauge (Diakonow), 10%ige Schwefelsäure (Moruzzi) oder 1%ige Schwefelsäure (Mac Lean).

Die synthetische Gewinnung von Cholin gelingt am einfachsten nach der Methode von Wurtz. Die Bildung beruht auf der Anlagerung von Trimethylamin an Chloräthylalkohol.



$$Cl \cdot CH_2 \cdot CH_2OH + N(CH_3)_3 = \underset{\displaystyle Cl}{N}(CH_3)_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$$

Renshaw hat das ursprüngliche Verfahren von Wurtz etwas verbessert. Andere Synthesen des Cholins sind von Bode, Krüger und Bergell ausgeführt worden.

Das freie Cholin wird im allgemeinen als farbloser Sirup beschrieben, welcher infolge seiner starken Basizität Kohlensäure anzieht und sich dabei in Carbonat verwandelt. Nur Grieß und Harrow erhielten die Base in zerfließlichen Kristallen, doch ist es zweifelhaft, ob bei ihnen nicht auch schon das Carbonat vorgelegen hat. Die Base ist in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich, in Äther und Chloroform unlöslich. Sie läßt sich nicht unzersetzt destillieren, sondern zerlegt sich in Glykol und Trimethylamin. Daneben scheint auch ein Zerfall in Äthylenoxyd und Trimethylamin zu erfolgen. Dafür spricht einerseits die Bildung von hochsiedendem Polyglykol neben Glykol, andererseits die Tatsache, daß im Destillat Cholin nachweisbar ist. Dieses ist jedoch nicht unzersetzt destilliert, sondern hat sich aus dem leicht siedenden Äthylenoxyd und Trimethylamin wieder neu gebildet. Die freie Cholinbase verhält sich wie ein starkes Alkali, sie löst Fibrin und fällt die Metalle aus ihren Salzen als Hydroxyde.

Das nach Wurtz dargestellte Cholinchlorid enthält stets salzsaures Trimethylamin, da das Cholin sich sowohl in wäßrigen und alkoholischen Lösungen wie in salzsaurer Lösung in der Wärme etwas zersetzt. Trimethylaminfreies Cholin erhält man, wenn man die kalte Lösung von Cholin mit Barytwasser oder Ag_2O versetzt und einige Tage kohlensäurefreie Luft hindurchsaugt (Hofmann und Höbold).

Mit gewissen Metallsalzen und komplexen Verbindungen bildet das Cholin schwer lösliche Niederschläge, welche zu seiner Charakterisierung dienen Hierüber vergleiche nachstehende Tabelle (Gulewitsch)

Reagenzien	Makroskopisches Aussehen des Niederschlages und Bedingungen seiner Bildung	Mikroskopische Eigenschaften der Niederschläge	Konzentration der Lösung in $^0/_0$, wobei Niederschlag oder Trübung	
			noch erhalten wird	nicht mehr erhalten wird
Phosphormolybdänsäure	Hellgelber, käsiger Niederschlag; bei schwachen Konzentrationen pulverig oder deutlich krystallinisch	Teils amorph, teils in kurzen Nadeln; aus verd Lösungen kurze polyedrische Prismen, kurze Nadeln, verschiedenartige Täfelchen	$^1/_{200}$ bis $^1/_{100}$ (bei langem Stehen)	$^1/_{400}$ bis $^1/_{200}$
Phosphorwolframsäure	Weißer pulvriger Niederschlag; aus verd. Lösungen deutlich krystallinisch	Teils amorph, teils aus ziemlich langen Nadeln bestehend; aus verd. Lösungen schön ausgebildete Rhomben oder sechsseitige Täfelchen	$^1/_{200}$ (beim Stehen)	$^1/_{400}$
Kaliumwismutjodid	Pulvriger Niederschlag, dunkelbraun, fast schwarz; im Überschuß des Fällungsmittels etwas löslich, beim Ansäuern mit HCl löst er sich nicht	Amorph	$^1/_{50}$	$^1/_{100}$

Reagenzien	Makroskopisches Aussehen des Niederschlages und Bedingungen seiner Bildung	Mikroskopische Eigenschaften der Niederschläge	Konzentration der Lösung in %, wobei Niederschlag oder Trübung	
			noch erhalten wird	nicht mehr erhalten wird
Kaliumzinkjodid	Kein Niederschlag			
Kaliumcadmiumjodid	Weißer krystallinischer Niederschlag, beim Ansauern mit HCl unlöslich, im Überschuß des Fällungsmittels löslich	Schon ausgebildete ziemlich lange Prismen	4	2
Kaliumquecksilberjodid	Gelber krystallinischer Niederschlag Bildet sich beim Überschuß des Fällungsmittels nicht, in HCl unlöslich		$^1/_2$—1	$^1/_3$—$^1/_2$
Jodjodkalium	Dunkelbrauner fast schwarzer, pulvriger Niederschlag, aus verd. Lösung makroskopisch sichtbare Nädelchen	Schon ausgebildete, rhombische (fast quadratische Täfelchen und kurze oder lange Nadeln, aus konz Lösung scheiden sich auch Tröpfchen aus	$^1/_{200}$ bei langem Stehen	$^1/_{400}$
Brom	Sehr geringer, orangebrauner Niederschlag, bildet sich nur beim Überschuß von Brom		1	$^1/_2$

Reagenzien	Makroskopisches Aussehen des Niederschlages und Bedingungen seiner Bildung	Mikroskopische Eigenschaften der Niederschlage	Konzentration der Losung in %, wobei Niederschlag oder Trubung	
			noch erhalten wird	nicht mehr erhalten wird
Quecksilberchlorid (gesättigte wäßrige Losung)	Weißer krystallinischer Niederschlag, bildet sich besser beim Überschuß von $HgCl_2$	Schön ausgebildete, meist dicke u kurze Prismen	$^1/_{50}$—$^1/_{10}$	$^1/_{16}$—$^1/_{15}$
Quecksilbercyanid	Kein Niederschlag			
Platinchlorid (gepulv.)	Kein Niederschlag			
Goldchlorid (10%ige wäßrige Losung)	Gelber käsiger, aus verdunnter Lösung krystallinischer Niederschlag	Schön ausgebildete schiefe Tafeln und Prismen, oft dendritisch oder sternförmig gruppiert	$^1/_3$	$^1/_4$
Gerbsäure	Schmutzig weißer, feinflockiger Niederschlag, leicht löslich im Überschuß des Fällungsmittels und in Säuren und Alkalien	Amorph		
Pikrinsäure (gesättigte wäßrige Lösung)	Kein Niederschlag beim Stehen und Reiben mit Stäbchen			

Die reinen Doppelverbindungen des Cholins mit den in der Tabelle erwähnten Schwermetallen sind etwas leichter löslich, weil der Überschuß des Fällungsmittels eine geringere Löslichkeit der Verbindungen bedingt Die Tannate sind sowohl in überschüssigem Alkali, wie in Mineralsäure löslich.

Um einen Niederschlag zu erzielen, hat man fur Neutralität zu sorgen. In unreinem Zustand, namentlich bei Gegenwart von Salzen organischer Säuren (Acetate) erhöht sich die Loslichkeit sonst sehr schwer löslicher Cholinverbindungen (Phosphorwolframat, Sublimat $KBiJ_3$-Verbindung) beträchtlich (Smorodinzew) Über den mikroskopischen Nachweis von Cholin mit $PtCl_4$, $AuCl_3$, $HgCl_2HgJ_2$ Mayers Reagens, $KBiJ_3$, Jodjodkali, Pikrinsaure und Pikrolonsaure vgl. Schoorl und S 82

Nachdem das Cholin fast in samtlichen Korperflussigkeiten einwandfrei nachgewiesen war, ist es eine Frage von großem Interesse geworden, welche Bedeutung wir diesem Cholin zuzuschreiben haben. Ist es ein Abbauprodukt der Korperlecithine oder eine Vorstufe oder entstammt es den mit der Nahrung aufgenommenen Phosphatiden? Die von Trier (vgl S 62) aufgestellte Hypothese haben wir oben ausführlich besprochen Danach würde sich in den Pflanzen, aus Glycerinphosphorsaure und Glykol zunachst der Glykolester der Glycerinphosphorsäure bilden. In diesem wird die Alkoholgruppe durch die Amidogruppe ersetzt und nachtraglich noch einer Methylierung unterworfen Demgemäß erfolgt die Einführung des Stickstoffs in das Lecithinmolekül erst nachtraglich und Cholin kann nur durch Hydrolyse der Phosphatide in den Organismus gelangen. Fur diese Annahme sprechen die vielfach bei der Untersuchung von Pflanzen gemachten Beobachtungen, daß der Lecithingehalt sich beim Aufbewahren oder bei der Keimung verringert, indes der Cholingehalt zunimmt (Stanek, Schulze und Pfenninger, Kiesel), sowie die Beobachtung stickstoffarmer und phosphorreicher Lecithine unter den Phosphatiden verschiedener Pflanzensamen (Trier). Doch ist keineswegs einwandfrei bewiesen, daß das in den Korper eingeführte Cholin nicht zur Synthese von Lecithin verwendet werden kann. Man weiß vom Cholin nur, daß es, in den Kreislauf eingeführt, sehr rasch daraus verschwindet, ohne im Harn unverändert zur Ausscheidung zu gelangen. Ein Teil davon mag wohl auf oxydativem Wege einen Abbau erleiden Es bleibt aber unentschieden, ob nicht die Hauptmenge eine andere Verwendung findet. Die gleichen Zweifel bestehen auch uber das Schicksal von dem Korper einverleibten Phosphatiden Wird das aus den Lecithinen abgespaltene Cholin zum Aufbau korpereigener Phosphatide verwendet, oder werden die Phosphatide als Ganzes resorbiert und assimiliert? (vgl. auch S. 60)

Sehr wenig gestützt ist die Vermutung von Stanek, das Betain sei die Vorstufe des Cholins in den Pflanzen Er weist

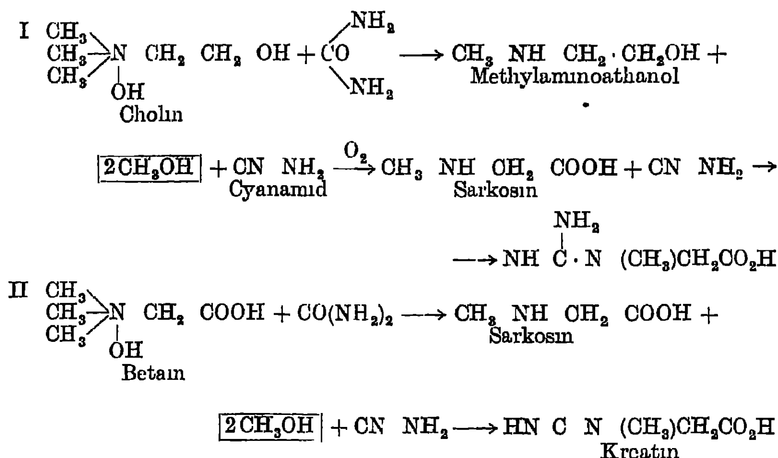
wohl selbst auf die Stabilität des Betains gegenüber Reduktionsmitteln hin, die dieser Annahme widerspricht, glaubt aber, daß die schwierige Reduzierbarkeit in vitro es nicht ausgeschlossen erscheinen lasse, daß die Carboxylgruppe des Betains im lebenden Organismus zur Alkoholgruppe reduziert werden konne. Auch der gegenteilige Prozeß, der Übergang von Cholin in Betain, der in vitro wohl stattfindet, ist weder im tierischen noch im pflanzlichen Organismus beobachtet worden Das haufige Vorkommen von Cholin neben Betain kann ebensowohl im Sinne der Trierschen Hypothese gedeutet werden.

Schon die ersten Untersucher (Böhm) hatten festgestellt, daß das Cholin sehr rasch aus dem Kreislauf verschwindet Ellinger hat in neuerer Zeit diesen Befund analytisch bestatigen konnen. Er verabreichte Kaninchen langere Zeit Cholin per os oder intravenos und untersuchte die verschiedenen Organe auf Cholin, indem er aus den Alkoholextrakten der Gewebe das Cholin mit Platinchlorid ausfallte Diese Methode darf aber kaum als einwandfrei gelten Somit mussen die Feststellungen Ellingers, wonach subkutan verabreichtes Cholin bis zu 50 % in der Haut abgelagert wird, sowie auch seine sonstigen Angaben uber die Verteilung subkutan verabreichten Cholins in den verschiedenen Organen skeptisch betrachtet werden. Die schnelle Auswanderung des Cholins aus dem Kreislauf wurde auch von Guggenheim und Loffler mittels der Acetylcholinmethode bewiesen Sie konnten nachweisen, daß intravenos und subkutan verabreichtes Cholin nur in ganz geringer Menge, wenn uberhaupt, unverandert im Harn ausgeschieden wird In noch nicht veroffentlichten Versuchen wurde der Cholingehalt der verschiedenen Organe von Kaninchen, welche langere Zeit Cholin injiziert erhalten hatten, mit dem Cholingehalt der Organe normaler Tiere verglichen, ohne daß eine Anreicherung im Sinne Ellingers konstatiert werden konnte

Erwagt man die Moglichkeit, nach welchem dem Korper einverleibtes oder durch Lecithinzerfall entstehendes Cholin chemisch verändert werden kann, so hat man entweder einen oxydativen Abbau oder einen Aufbau zu Lecithin ins Auge zu fassen Sasaki suchte hieruber Aufschluß zu erhalten, indem er Cholin gleichzeitig mit Phosphaten verabreichte Er konnte jedoch keine Phosphatbindung feststellen Schließt man daher die Lecithinbildung aus Cholin aus, so konnen auf oxydativem Wege eine Reihe verschieden-

artiger Abbauprodukte resultieren. Am einfachsten erscheint die Annahme, die Carbinolgruppe des Cholins werde durch Oxydation in eine Carboxylgruppe verwandelt, wodurch sich Betain bilden würde. Diese Annahme, welche in dem häufigen Vorkommen von Betain neben Cholin eine Stütze hatte, fand jedoch im Tierversuch gar keine Bestätigung. Eine weitere Abbaumöglichkeit beruht auf der Tatsache, daß die Trimethylamingruppe des Cholins leicht abgespalten wird. Es resultiert dann ein stickstofffreier Rest, das Glykol, welches entweder zur Synthese verbraucht oder völlig verbrannt wird oder als Glyoxylsäure bezw. Oxalsäure zur Ausscheidung kommt. Das Trimethylamin seinerseits kann als solches in den Harn gelangen oder aber auf oxydativem Wege entmethyliert und schließlich in Harnstoff und Ameisensäure bezw. Kohlensäure verwandelt werden. Hoßlin, welcher diese Art des Cholinabbaues zuerst in Frage zog, konnte nach oraler und subkutaner Verabreichung von Cholin an Kaninchen im Harn der Versuchstiere eine erhebliche Zunahme des Ameisensäuregehaltes nachweisen. Das Trimethylamin war im Harn nicht vermehrt. Glyoxylsäure und unverändertes Cholin ließen sich nicht nachweisen. Die Zunahme von Ameisensäure im Harn konnte auch von Franchini festgestellt werden, welcher Kaninchen Cholin in Form von Lecithin verabreicht hatte (vgl. hierzu auch Salkowski). Aus der Zunahme der Ameisensäure im Harn läßt sich wohl auf eine Abspaltung von Methylgruppen, d. h. auf eine Entmethylierung des Cholins schließen. Ob aber mit dieser Entmethylierung zugleich eine Desamidierung des Äthanolrestes verknüpft ist, bleibt unentschieden. Ebenso fehlt jeder Anhaltspunkt, ob die Entmethylierung des Trimethylaminkomplexes vollständig oder nur partiell vor sich gegangen ist.

Eine teilweise Entmethylierung des Cholins nimmt Rießer an. Nach ihm können sowohl Cholin wie Betain als Muttersubstanz für das Kreatin in Betracht kommen, indem sie im Organismus bei Gegenwart von Harnstoff partiell entmethyliert werden. Intermediär entsteht bei diesem Vorgang aus Cholin Methylaminoäthanol, aus Betain Sarcosin, aus Harnstoff Cyanamid. Methylaminoäthanol geht durch Oxydation ebenfalls in Sarcosin über. Als Endprodukt bildet sich durch Anlagerung des Cyanamids an das Sarcosin das Kreatin. Die Rießersche Hypothese wird durch folgende Gleichungen verständlich.



Den Beweis für diese Annahme erbringt Rießer durch Kreatinbestimmungen in den Muskeln von Kaninchen, welche Cholin subkutan verabreicht erhalten hatten Der nahezu konstante Kreatingehalt der Kaninchenmuskeln von 0,521 % erhöhte sich auf 0,56—0,6 % Ferner konnte festgestellt werden, daß der Kreatiningehalt des Harns von Kaninchen, der längere Zeit hindurch verfolgt worden war, nach Verabreichung einer größeren Menge von Cholin (1,5 g in 24 Stunden) eine deutliche Steigerung erfuhr (vgl auch S 162)

Im Gegensatz zu Rießer konnte jedoch Satta nach Cholin-(Lecithin-)Fütterung keine Kreatininzunahme im Harn beobachten Er verneint daher den Übergang von Cholin in Kreatin und nimmt an, daß die Entmethylierung des Cholins bis zum Aminoäthylalkohol vor sich gehe Eine Desamidierung des Aminoäthylalkohols schließt Satta aus, weil das bei diesem Vorgang entstehende Glykol Oxalsäure liefern müßte, diese aber im Harn von Lecithintieren nicht auftritt

Guggenheim und Löffler studierten den biologischen Abbau des Cholins an der isolierten überlebenden Leber. Diese erwies sich aber nicht imstande, das Cholin in nur einigermaßen in Betracht kommenden Mengen chemisch zu verändern.

Etwas eindeutiger sind die Resultate der Untersuchungen über die Veränderung des Cholins durch Mikroorganismen. Brieger hatte unter den Fäulnisprodukten von Fleisch Neurin nachweisen können und die Vermutung ausgesprochen, dieses möchte sich

aus Cholin durch Wasserabspaltung gebildet haben. Experimentelles Material zur Stütze dieser Vermutung lieferte dann später E. Schmidt, welcher bei der Fäulnis von Cholin in wäßriger Lösung oder in gelatinehaltigen Nährboden durch Mischkulturen aus Heuinfus die Bildung von Neurin feststellen konnte. Er isolierte dasselbe als Platinsalz und stellte seine charakteristische Wirkung am Froschherzen fest. Reinkulturen von Bacillus subtilis waren jedoch nicht imstande, diese Umwandlung hervorzurufen. Bei der anaeroben Fäulnis von etwa 1 g Cholin durch Kloakenschlamm fand Hasebroek neben gasförmigen Zersetzungsprodukten (vorzugsweise) Methan, Ammoniak, und wenig Methylamin. Di- und Trimethylamin konnten nicht nachgewiesen werden. Das Methan entstammt offenbar der Trimethylamingruppe, die durch die Mikroorganismen vollständig, und zwar auf reduktivem Wege entmethyliert worden war.

Ein ähnliches Resultat erzielte Rückert, welcher Oidium lactis und Vibrio cholerae auf cholinhaltigen Nährboden züchtete und dabei als Spaltprodukte des Cholins Ammoniak und Kohlensäure fand, während Zwischenprodukte, wie Trimethylamin und Neurin nicht isolierbar waren. Ackermann und Schütze jedoch gelang es, durch Züchtung von Prodigiosus auf Kartoffel- oder Eiweißkulturen, denen er Cholin bezw. Lecithin zugesetzt hatte, die Bildung von Trimethylamin und Methylamin nachzuweisen.

Das Cholin wirkt als quaternäre Ammoniumbase auf die motorischen Nerven curareartig (vgl. S. 45), indem die Nervenendigungen, wie bei der Curarevergiftung gelähmt und somit die Leitung zwischen Nerven und Muskeln unterbrochen wird (Böhm, Cervello). Die curareartige Wirkung bedingt die Toxizität des Cholins, indem bei einer bestimmten Dosis eine Respirationslähmung resultiert, welche den Tod des Tieres herbeiführt. Die letale Dosis ist von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben und hängt natürlich von der Art der Verabreichung des Cholins ab. Nach Böhm bewirkt das Cholin in Dosen von 0,025 bis 0,1 g an Fröschen im Verlauf von 10 Minuten bis 1 Stunde allgemeine Paralyse. Dieselbe erfolgt allmählich nach einer vorausgehenden Erregung, wie sie auch bei der Curarelähmung stattfindet. Gleichzeitig beobachtet man eigentümliche Veränderung der Respirationstätigkeit, fast unmittelbar nach der subkutanen Injektion sistieren der Atmung, im weiteren Verlauf krampfartiges Atmen, schließlich völliger Stillstand auf dem Höhe-

punkt der Paralyse. Der Nervus ischiadicus wird unter dem Einfluß des Cholins, gegenüber den elektrischen Reizen wenig empfindlich bis völlig gelähmt. Stärkere und größere Tiere erholen sich im Verlauf von 24 Stunden von der Wirkung auch größerer Dosen bis zu 0,1 g vollständig. Kleinere Tiere gehen hingegen meistens schon nach 0,05 g zugrunde und sind nach 24—48 Stunden totenstarr. Charakteristisch ist auch eine Pupillenverengerung bei Fröschen, die meistens erst nach Ablauf einer Stunde ihr Maximum erreicht. Diastolischer Herzstillstand konnte auch nach Dosen von 0,1 g nicht beobachtet werden. Auch eine Beeinflussung der Vorhoftätigkeit wurde bei muscarinfreiem Cholin nie festgestellt. Cholin bewirkt nur in großen Dosen und auch dann nur vorübergehend Speichelfluß.

Kaninchen und Katzen reagieren verschieden. Während bei Kaninchen auch nach großen subkutanen Dosen von 0,7 g keinerlei Lähmungserscheinungen eintraten, wurde eine kräftige Katze schon durch 0,3 g in kurzer Zeit vorübergehend gelähmt, eine andere durch 0,5 g innerhalb 5 Minuten getötet. Dosen unter 0,3 g bewirken auch bei Katzen, abgesehen von unerheblicher Salivation niemals deutliche Vergiftungserscheinungen. Charakteristisch für die Cholinvergiftung ist der Umstand, daß sie in auffallend kurzer Zeit entweder zum Tode oder zur völligen Erholung der Tiere führt, was darauf hindeutet, daß das Gift entweder sehr rasch ausgeschieden oder aber innerhalb des Organismus verändert wird.

Böhm hat die Curarewirkung des Cholins mit der des Curarins und anderer curareähnlich wirkenden Ammoniumbasen verglichen, indem er feststellte, welche Konzentration von Cholin nötig ist, um am Nerv- und Muskelpräparat des Frosches bei einem Aufenthalt von 1—30 Sekunden in der Giftlösung eine maximale Giftwirkung hervorzurufen. Er fand dieselbe für Cholin bei 0,35 %, für Tetraäthylammonium bei 0,125 %, für Trimethylamin bei 0,015 %, für Neurin bei 0,012 %, für Tetramethylammonium bei 0,005 %, für Muscarin bei 0,0025 %, für Trimethylvalerylammonium bei 0,001 %, für Curarin bei 0,00001 %.

Während Böhm keine zentrale Wirkung des Cholins annimmt, schreibt Pal dem Cholin neben der lähmenden Wirkung auf den Nervenendigungsapparat auch eine fördernde auf die motorischen Zentren zu, infolge welcher es krampferregend wirkt und vorübergehend die Curarewirkung aufzuheben vermag.

Die Wirkung auf den Blutdruck ist die Resultante einer Wirkung auf das Herz (vgl unten) und auf die konstriktorischen bezw. dilatatorischen Elemente der Gefaßwand Dies ist schon von Halliburton erwahnt und neuerdings durch die Untersuchungen von Pal, sowie Abderhalden und Müller konstatiert worden. Die dermaßen komplizierte Natur der Blutdruckwirkung des Cholins bedingte langere Zeit differente Anschauungen uber den pressorischen Effekt von Cholininjektionen Dazu kam noch der Umstand, daß je nach der Art der Narkose die eine oder andere Komponente mehr oder weniger stark hervortrat Doch kann nach den Untersuchungen obiger Autoren sowie von Lohmann, Pal, Gautrelet, Desgrez und Chevalier, Lafayette Mendel und Frank Underhill, welche an Hunden, Katzen und Kaninchen ausgefuhrt worden waren, folgende Anschauung uber die Blutdruckwirkung des Cholins als richtig betrachtet werden Das Cholin bewirkt nach intravenoser oder subkutaner Injektion von 1—3 mg pro Kilogramm Versuchstier eine vorubergehende Blutdrucksenkung, welche bisweilen von einer schwachen Blutdruckerhohung gefolgt wird Geht der Cholininjektion eine Atropinisierung des Versuchstieres voraus, so manifestiert sich nur die Blutdrucksteigerung. Nach protrahierter Äthernarkose, sowie nach Verabreichung gewisser Curaresorten kann der pressorische Effekt ausbleiben. Bei wenig narkotisierten Tieren, wie nach Durchtrennung der Oblongata, pradominiert die Blutdrucksteigerung

Die Blutdrucksenkung entsteht durch Blutstauung im Herzen, sowie durch primare Dilatation der Gefaße der Extremitaten, des Darms, der Nieren, der Gehirngefaße (Müller) Die bisweilen nach der Senkung auftretende Blutdrucksteigerung ist bedingt durch eine sekundare Reizung konstriktorischer Elemente Nach Atropinisierung kommt die blutdrucksteigernde Wirkung des Cholins allein zur Geltung Die Behauptungen von Modrakowski und Popielski, wonach die vorstehend beschriebene Cholinwirkung, speziell die Blutdrucksenkung durch eine, dem synthetischen und naturlichen Cholin beigemengten Verunreinigung bedingt ist, konnen als widerlegt gelten, zumal Berlin gezeigt hat, daß auch Homocholin die oben beschriebene Cholinwirkung besitzt und es nicht anzunehmen ist, daß diese auf ganz anderem Wege dargestellte Verbindung dieselbe Verunreinigung enthalten soll, wie Cholin.

Die Wirkung des Cholins auf das isolierte Herz wurde von Golowinski studiert. Er fand, daß die Tatigkeit des Froschherzens durch Cholin verlangsamt wird. Wie das Muscarin wirkt es erregend auf die Hemmungsapparate unmittelbar am Herzen, ohne es zum Stillstand in der Diastole zu bringen Die quergestreifte Muskulatur und die motorischen Nerven bleiben vom Cholin unberuhrt Gegenuber den Warmbluterherzen verhalt sich Cholin ahnlich (Golowinski) Patta und Varisco stellten auch an dem in situ befindlichen Saugetierherzen nach Eingabe von glycerinphosphorsaurem Cholin Brachykardie fest, welche durch Reizung der Vagusendigungen zustande kam. Zu ähnlichen Resultaten gelangte Müller

Samelson fand an uberlebenden Froschgefäßen keine dilatierende Wirkung des Cholins, während Müller am uberlebenden Gefäßsystem des Warmbluters sowohl eine kontrahierende, wie eine erweiternde Wirkung feststellte Auch nach Lohmann ist Cholin an der isolierten Gefaßmuskulatur (Carotis vom Rind) ohne Wirkung

Pal betrachtet die Darmwirkung des Cholins als eine indirekte, durch Anderung des Kreislaufes hervorgerufene Muller stellt jedoch in einer Konzentration von etwa 1 100 eine direkt erregende Wirkung fest und vermutet den Angriffspunkt des Cholins am Auerbachschen Plexus oder peripher von demselben Guggenheim und Loffler fanden die am uberlebenden Meerschweinchendarm minimal wirksame (erregende) Konzentration bei etwa 1 . 10 000.

Am Uterus wirkt das Cholin schwach kontrahierend (Muller), am Rattenuterus ist es nur in großen Dosen schwach wirksam Nach Engeland und Kutscher bewirkt Cholin am graviden Uterus tetanische Kontraktion

Am isolierten Irismuskel wirkt es physostigminartig (Müller) An der Froschiris ist eine vorubergehende Dilatation von einer Myosis gefolgt (Cervello) Die Wirkung auf die Drüsen ist komplexer Natur Im allgemeinen besteht aber eine sekretionsfordernde Wirkung durch Reizung der peripheren autonomen Innervation Intravenose Injektion von 0,002—0,015 g Cholinchlorhydrat pro Kilogramm Versuchstier bewirkt z B nach Desgrez eine Forderung der Sekretion der Speicheldruse, Pankreasdrüse, Galle und der Niere Bei der Pankreasdruse und der

Galle außert sich der Einfluß des Cholins sofort (nach $^1/_2$—1 Minute), weniger rasch bei der Speicheldruse und den Nieren. Schwarz nimmt neben der autonomfordernden noch eine zentrale, hemmende Wirkung des Cholins an, welche je nach den Bedingungen vorliegen kann. Pal betrachtet die Wirkung auf die Speicheldrusen- und Blasensekretion als eine indirekte

Auf den Antagonismus, den das Adrenalin als sympathisch erregendes Gift, zum Cholin als autonom erregendes Gift besitzt, hat zuerst Lohmann aufmerksam gemacht Dieser Antagonismus besteht in bezug auf Blutdruck-, Darm-, Drüsen- und Pupillenwirkung. Andere Autoren, Abderhalden und Muller, Gautrelet, Desgrez und Chevalier konnten diese Beobachtung bestatigen. Die durch Adrenalin bewirkte Hyperglucamie und Glucosurie wird jedoch von Cholin nicht beeinflußt (Frank und Isaak) Über eine eigentumliche (wenn auch unwahrscheinliche) antagonistische Beziehung zwischen Cholin und Adrenalin berichtet Robinson, welcher durch Adrenalininjektionen an graviden Meerschweinchen vorzugsweise mannliche Junge erzielte, während Cholininjektionen die Geburt weiblicher Individuen hervorrufen sollen. Aus dem Adrenalingehalt des Harns gravider Frauen soll sich in ähnlicher Weise die Geburt eines Knaben, aus dem Cholingehalt die Geburt eines Madchens prognostizieren lassen!

Man hat vielfach versucht, die interessante pharmakologische Wirkung des Cholins im Zusammenhang mit seiner Konstitution naher zu studieren Es ergab sich dabei als zweifellos, daß die curareartige Wirkung des Cholins von seiner quaternaren Basennatur abhangt, wahrend die peripheren autonomen Wirkungen durch Anwesenheit der Äthanolgruppe bedingt sind, wobei die Hydroxylgruppe wohl eine wichtige, jedoch keine ausschließliche Rolle spielt. Bei Substitution der N-Methylgruppen durch die Äthyl-, Propyl- und Amylreste (Reid Hunt und de Taveau) wurde die Giftigkeit des Cholins erhoht. Bei allen Verbindungen blieb die curareartige Wirkung des Cholins erhalten. Diese ist also nicht an die Gegenwart der Methylgruppen gebunden. Auch das von Coppola dargestellte Tripyridylcholin

$(C_5H_5N)_3N{<}^{OH}_{CH_2 \cdot CH_2OH}$ besitzt eine analoge curareartige Wirkung, indes der Einfluß des freien Pyridins auf die Cerebrospinalzentren verschwunden ist.

Das einzige niedrigere Homologe des Cholins, das Formocholin $HO-CH_2-N\equiv(CH_3)_3$ ist nach Reid Hunt und de Taveau



giftiger, sowie auch stärker wirksam als das Cholin.

Das γ-Homocholin $HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$ wirkt ähnlich wie Cholin, nur etwas stärker (Berlin). Dies widerspricht der Annahme, daß eine Verlängerung der substituierten Alkanolgruppe die Cholinwirkung herabsetzt (Schmidt). 0,01 g bewirkt am Frosch Tod unter Lähmung, an der Katze Exitus unter Atemstillstand. Die durch das Homocholin hervorgerufene Blutdrucksenkung wird wie die Cholinwirkung durch Atropin behoben.

Die Wirkung des β-Homocholins $CH_3 \cdot CH(OH)CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$ ist ähnlich wie die des γ-Homocholins (Berlin). Nach Menge sollen die physiologisch aktiven und am wenigsten giftigen Produkte erhalten werden, wenn das Hydroxyl des Cholins nicht weiter als in der β-Stellung vom Trimethylamin entfernt ist

Durch die Einführung der Allylgruppe in das Homocholin, Allylhomocholin, wird die muscarinähnliche Wirkung des Homocholins aufgehoben. Das Allylhomocholin wirkt im Gegenteil antagonistisch gegenüber dem Cholin-, bzw Muscarin-Herzstillstand (v Braun und Müller) Diese antagonistische Wirkung zeigt sich nur am Froschherzen, nicht am Herzen des Warmblüters

Das Oxyamyltrimethylammoniumchlorid (Pentahomocholin) $HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$ zeigt eine viel geringere Zunahme in seiner blutdrucksenkenden Wirkung, im Vergleich zum Homocholinchlorid, als dieses letztere dem Cholinchlorid gegenüber (v. Braun).

Das Isomuscarin $(CH_3)_3 \cdot N \cdot CH(OH) \cdot CH_2OH$ besitzt am



Froschherzen schwache Muscarinwirkung (Schmidt); am Säugetier tritt der curareartige Effekt in den Vordergrund. Daneben wird eine Wirkung auf das Zentralnervensystem ausgeübt, welche u. a. eine Blutdrucksteigerung hervorruft. Hingegen fehlt die für das Muscarin charakteristische Herzwirkung, sowie die Blutdrucksenkung.

Die Verlängerung der Kette gegenüber dem Isomuscarin hat eine Abschwächung der Wirkungsstärke zur Folge. Das Homo-

isomuscarin $\underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3\overset{}{N}} \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2OH$ kann als ungiftig bezeichnet werden, da es in Mengen von 0,05—0,08 g bei Fröschen und bei Mäusen ganz ohne erkennbare Wirkung bleibt und ebenso in entsprechenden Dosen beim Kaninchen.

Nachweis und Isolierung von Cholin und Colamin.

Von den Salzen und Derivaten des Cholins lassen sich diejenigen zum Nachweis von Cholin verwenden, welche in wäßriger oder alkoholischer Lösung unter Bildung charakteristischer und schwer löslicher Niederschläge entstehen (vgl. S. 69). Vor allem kommt das Platindoppelsalz in Betracht.

Das Cholinplatinchlorid $(C_5H_{14}NOCl)_2PtCl_4$ ist dimorph. Die aus heißen Lösungen zuerst ausgeschiedenen Nadeln gehören dem rhombischen System an und gehen später in die zweite, monokline und besser untersuchte Modifikation über, in welcher auch große prismatische und tafelförmige Krystalle gebildet werden. Im allgemeinen erhält man beim Erkalten von heißen, gesättigten wäßrigen Lösungen des Cholinplatinchlorids meistens schmale Prismen und sogar Nadeln, während beim langsamen Verdunsten der Lösungen sechsseitige, in einer Richtung zuweilen verlängerte Tafeln und dicke Prismen mit aufgesetzten Pyramiden krystallisieren. — Für eine besonders charakteristische Form werden gewöhnlich sechsseitige, dachziegel- oder treppenförmig übereinandergeschobene, kleine Blättchen oder Täfelchen gehalten. Zersetzungspunkt unter starkem Aufschäumen 213—216°, andere Schmelzpunkte sind: 225°, 232—233°, meist sogar 240° bis 241°. Es enthält kein Krystallwasser. Bei 20° lösen 100 Teile Wasser 17,19 Teile Salz. Es ist in absolutem und 95%igem Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Petroläther, Methylalkohol unlöslich, färbt aber 85%igen Äthylalkohol deutlich gelb.

Der Nachweis als Platindoppelsalz ist nur dann einwandfrei, wenn das Cholin vorher eine Reinigung auf dem einen oder anderen Wege erfahren hat. Der Umstand, daß viele andere organische Stickstoffverbindungen, ja auch Ammonchlorid und Kalisalze ähnliche Platinchloridverbindungen ergeben wie das Cholin, hat wiederholt zu Verwechslungen und irrtümlichen Feststellungen geführt. Das Verfahren von Donath, welcher nach dem Vorgange von Mott und Halliburton die Bildung des Platindoppelsalzes zum Nachweis kleinster Cholinmengen in Körperflüssigkeiten, speziell in Lumbalflüssigkeit verwendet hat, ist daher mit Recht als unsicher verworfen worden. Hingegen läßt sich eine Verschärfung des Donathschen Verfahrens erzielen, wenn man

nach Kauffmann und Vorlander den Dimorphismus des Cholinplatinchlorids zu Hilfe zieht Lost man das aus alkoholisch oder alkoholisch-waßriger Losung erhaltene reguläre Salz in Wasser, so erhalt man beim Einengen das monokline Salz, das sich unter dem Polarisationsmikroskop durch starke Doppelbrechung von dem regularen Salz unterscheidet. Letzteres wird dann durch Umkrystallisieren aus gleichen Volumteilen absolutem Alkohol in das reguläre Salz zuruckverwandelt Durch diesen Dimorphismus unterscheidet sich das Cholinplatinchlorid von anderen Chloroplatinaten, wie dem des Kaliums, des Ammoniums, des Trimethylammoniums, Tetramethylammoniums etc. sowie dem des Neurins, dessen reguläre Krystalle mit Wasser nicht verandert werden Auch die Chloroplatinate der Homocholine von Malengreau und Lebailly zeigen keinen Dimorphismus

Bisweilen verwendet man auch das Golddoppelsalz zur Identifikation des Cholins

Das Golddoppelsalz $C_5H_{14}NOCl, AuCl_3$ krystallisiert in schonen, pomeranzengelben Nadeln, als Rohprodukt scheidet es sich oft in Wurfeln ab, welche beim Umkrystallisieren ebenfalls lange, dünne Nadeln geben Es ist in Äther unlöslich und löst sich leicht, ohne sich zu zersetzen in heißem Alkohol, woraus es beim Erkalten in Nadeln krystallisiert In kaltem Wasser ist es wenig, in heißem Wasser leicht löslich. Schmelzpunkt 243—244° bei langsamem, 249° bei schnellem Erhitzen. Smorodinzew gibt den Schmelzpunkt zu 250—252°, Reuter zu 257° an, Lohmann findet sogar einen Schmelzpunkt von 267—270°.

Nachweis als Perjodid Die Grundlage dieses Nachweises ist eine Reaktion, welche von Florence zum forensischen Nachweis von Sperma angegeben wurde Diese Reaktion beruht, wie sich später herausgestellt hat, auf der Anwesenheit von Cholin, welches mit der Jodjodkalilosung unter Bildung eines Perjodids reagiert Nach Stanek fügt man zu der auf Cholin zu prufenden Flussigkeit eine Losung von Jodjodkali, am besten bereitet durch Auflosen von 153 g Jod und 100 g Jodkali in 200 ccm Wasser Bei Gegenwart von Cholin scheiden sich olige Tropfen von Cholinperjodid ab, die bald krystallinisch erstarren, rascher, wenn man nachtraglich noch uberschussiges Jod hinzufugt (vgl S 88).

Das Cholinpentajodid $C_5H_{14}NOJ\ J_5$ ist ein schwarzes, grunlich schimmerndes Öl, stark metallisch glänzend, in Wasser unlöslich, in Alkohol und in Kaliumjodidlosung löslich In Berührung mit pulverigem Jod oder mit Kaliumtrijodidlösung geht es in das grune, krystallinische Enneajodid über.

Nach Stanek zeigt nur Neurin ein ahnliches Verhalten; Ammonchlorid, Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin,

*

Betain, Pyridin und Kreatinin sollen diese Reaktionen unter den beschriebenen Bedingungen nicht geben. Kiesel jedoch stellte fest, daß nur bei Anwendung von reinen Cholinlosungen die Stanekscho Reaktion zuverlaßlich ist. Phenylathylamin, Muscarin, verschiedene Alkaloide, Stachydrin, Trimethylamin und die in der Histidinfraktion dem Histidin beigemengten Korper geben die Reaktion ebenfalls

Rosenheim fuhrt die Perjodidreaktion mit dem Cholinplatinchlorid aus. Er fügt zu der auf einem Objekttrager auskrystallisierten Losung des Cholinplatinchlorids einige Tropfen der Jodjodkalilösung (6 g Jod und 6 g Jodkalium auf 200 ccm Wasser), Nach 1—2 Minuten bedeckt sich das ganze Gesichtsfeld mit Krystallen von Cholinperjodid

Diese besitzen große Ähnlichkeit mit den Teichmannschen Häminkrystallen, bilden schief begrenzte, rotbraune, doppelbrechende schmale Täfelchen, welche nach und nach an Größe zunehmen, sich aber bald von ihrer Mitte aus zu öligen Tropfen verflussigen und allmählich verschwinden. Dieser Vorgang kann unter dem Mikroskop verfolgt werden Läßt man nach dem Verschwinden der Krystalle das Präparat an der Luft eintrocknen und setzt wieder etwas Reagens hinzu, so treten die fruheren Krystalle in unveränderter Form wieder auf

Die Rosenheimsche Reaktion ist sehr empfindlich und wird noch erhalten, wenn man zu 20 ccm Blut eine Cholinmenge von 1 20 000 hinzufugt und aus der daraus hergestellten alkoholischen Losung das Platindoppelsalz herstellt. Die Platinverbindungen des Kaliums und des Ammoniaks geben die Reaktion nicht.

Zu einem empfindlichen Nachweis von Cholin eignet sich das Perchlorat des Cholinsalpetersaureesters $(CH_3)_3N(ClO_4) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot NO_2$ (Hofmann und Hobold). Zu seiner Bildung wird eine verdunnte Cholinperchloratlosung, ca 0,1 g auf 50 ccm Wasser, mit 2 ccm reiner 65%iger HNO_3 auf dem Wasserbade erhitzt. Es bildet sich auch, wenn man Cholinperchlorat mit reiner HNO_3 bei 15° behandelt.

Perchlorat des Cholinsalpetersäureesters $(CH_3)_3N(ClO_4)$ CH_2 $CH_2 \cdot O \cdot NO_2$

Fast rechtwinklige Platten aus heißem Wasser und wenig verdünnter Überchlorsäure, zur Längsrichtung gegen 30° schief auslöschend, von sehr hoher Doppelbrechung und äußerst lebhaften Polarisationsfarben, monoklin oder triklin, Schmelzpunkt 185—186°, verpufft bei stärkerem Erhitzen ziemlich heftig. 100 Teile Wasser lösen bei 15° nur 0,62 Teile, bei 20° 0,82 Teile, durch einen mäßigen Überschuß von Überchlorsäure fällt die Löslichkeit noch bedeutend. Gibt als Ester der Salpetersäure in schwefelsaurer Lösung mit Phenol, Brucin, Diphenylamin, Eisenvitriol die intensiven für

Nitrit, bezw Nitrat charakteristischen Färbungen Das Salz ist sehr beständig, bleibt auch nach dem Abdampfen mit viel Ammoniakwasser unverändert.

Die Alloxanreaktion. Mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Alloxan gibt eine wäßrige Lösung von Cholin oder dessen Salzen beim vorsichtigen Abdampfen auf dem Wasserbade eine schöne rosaviolette Färbung, die nach dem Hinzufügen von Alkalien in ein prachtvolles Blauviolett umschlägt Die Empfindlichkeitsgrenze dieser Reaktion liegt bei 0,03—0,04% Cholinchlorhydrat, wobei jedoch der Umstand zu beachten ist, daß sie auch mit Eiweißkörpern sowie mit Ammoniak positiv ausfällt, daher nur bei Abwesenheit dieser anwendbar ist.

Zu einem empfindlichen Nachweis von Cholin gestaltet sich der Umstand, daß es sowie seine Doppelsalze, beim Erhitzen mit festem Alkali Trimethylamin abspaltet Dieses läßt sich durch seinen charakteristischen Geruch deutlich erkennen und erlaubt den Nachweis von Cholin noch in einer Verdünnung von 1: 2 000 000 (Kauffmann).

Statt der chemischen Methoden verwendet man oft mit Erfolg den biologischen Nachweis, namentlich wenn es sich darum handelt, die Anwesenheit von geringen Cholinmengen in kompliziert zusammengesetzten Flüssigkeiten und Extrakten festzustellen. Von Mott und Halliburton wurde die geringe blutdrucksenkende Wirkung des Cholins als einwandfreier Nachweis dann anerkannt, wenn sie nach vorhergehender Atropindarreichung ausblieb. Da die Blutdruckwirkung des Cholins aber sehr unsicher ist, so darf dieser physiologische Nachweis wohl nicht als spezifisch betrachtet werden Ebensowenig kann die von verschiedenen Autoren beobachtete periphere Wirkung des Cholins auf die glatte Muskulatur als spezifische Cholinwirkung gelten.

Eine brauchbare physiologische Methode schlägt Reid Hunt vor, welcher zuerst auf den Umstand hinwies, daß die Aktivität des Cholins durch Acetylierung etwa 1000mal vergrößert wird. Die auf Grund dieser Erkenntnis ausgearbeitete Methode prüft die Aktivität des aus Cholin dargestellten Acetylcholins am isolierten Froschherzen, an welchem es noch in einer Verdünnung von 1: 50 000 000 die charakteristische lähmende Wirkung ausübt.

Unabhängig von Reid Hunt ist es Guggenheim und Löffler gelungen, ein einfaches Verfahren zum Cholinnachweis auszuarbeiten Die Methode basiert auf derselben Grundlage wie das Verfahren von Reid Hunt, verwendet aber nicht das Frosch-

herz, sondern den überlebenden Meerschweinchendarm als Testobjekt, für das aus dem Cholin dargestellte Acetylcholin.

Weniger geeignet als die Überführung in das Acetylcholin ist der Nachweis des Cholins als Nitrosocholin, d. h. als künstliches Muscarin (Ewins).

Zur Isolierung von Cholin aus einem Gemisch biogener Amine benützt man die Alkohollöslichkeit des Chlorhydrates, sowie seine Eigenschaft, mit Quecksilberchlorid und Phosphorwolframsäure schwer lösliche Doppelsalze zu geben.

Cholinquecksilberdoppelsalz $C_5H_{14}NOCl + 6\,HgCl_2$. Es krystallisiert gewöhnlich in wenig durchsichtigen Krystallen, die häufig, wenn sie mikroskopische Dimensionen haben, kreuz- resp. sternförmig gruppiert sind oder sich dachziegelförmig anreihen (Gulewitsch). Bei 100° verliert die Verbindung an Gewicht infolge Flüchtigkeit des Sublimats. Schmilzt bei 249—251° zu einer bräunlich-gelben Flüssigkeit. In heißem Wasser ziemlich leicht löslich.

Die enteiweißten pflanzlichen oder tierischen Extrakte werden nach einer evtl. Vorbehandlung mit Gerbsäure oder Bleiacetat (S. 14) in alkoholische Lösung übergeführt. Mit heiß gesättigter Sublimatlösung wird daraus das Cholin mit den oft gleichzeitig anwesenden Betainen abgeschieden. Bisweilen wird auch vor der Sublimatfällung in alkoholischer Lösung eine Phosphorwolframsäurefällung in saurer wäßriger Lösung vorgenommen und die Sublimatfällung erfolgt erst mit dem aus den Phosphorwolframsäureverbindungen isolierten Basengemisch. Mit oder ohne Zwischenschaltung einer Phosphorwolframsäurefällung hat man schließlich das Cholinchlorhydrat gemengt mit den Chlorhydraten der Betaine bezw. Diamine. Falls Basen der sogenannten Histidin- und Argininggruppe anwesend sind, so lassen sich diese mit barytalkalischer Silberlösung (vgl. S. 17) abscheiden. Cholin gibt mit diesem Reagens keinen Niederschlag. Die Diamine, d. h. Ornithin, Lysin, Tetra- und Pentamethylendiamin, lassen sich nach einem S. 135 beschriebenen Verfahren abtrennen.

Als letzte Aufgabe bleibt gewöhnlich die Trennung des Cholins vom Betain. Hierzu dient vor allem die verschiedene Löslichkeit der Chlorhydrate in Alkohol. (Cholinchlorhydrat ist sehr leicht löslich, Betainchlorhydrat schwer löslich.) Wiederholte Behandlung der Chlorhydratgemische mit absolutem Alkohol entfernt daher den größten Teil des Cholins (Schulze). Auch durch Umkrystallisieren der Quecksilberverbindungen läßt sich eine Reinigung erzielen. Cholinquecksilberchlorid ist bedeutend weniger

löslich als Betainquecksilberchlorid, dieses bleibt daher bei wiederholtem Umkrystallisieren in der wäßrigen Mutterlauge.

Wenn wenig Betain neben viel Cholin vorhanden ist, so kann man nach Stanek die verschiedene Löslichkeit der Perjodide zu einer Trennung benützen. Man löst die Chlorhydrate in der 30—40fachen Menge, neutralisiert mit Soda, setzt etwa 2% $NaHCO_3$-Lösung hinzu und fällt das Cholin mit Kaliumtrijodid (vgl. auch weiter unten).

Zur Trennung des Cholins von Trigonellin benützt Jahns die verschiedene Löslichkeit der Quecksilberjodiddoppelsalze. Cholinquecksilberjodid fällt in neutraler, mäßig verdünnter Lösung aus, während das Trigonellinquecksilberjodid sich erst abscheidet, wenn man die Lösung stark schwefelsauer macht.

Statt der Phosphorwolframsäure hat man früher mit ähnlichem Erfolg andere Alkaloidreagenzien verwendet, um das Cholin aus den mehr oder weniger vorgereinigten pflanzlichen und tierischen Extrakten zur Abscheidung zu bringen. Böhm und Kunz benützen z. B. das sogenannte Meyersche Reagens, Kaliumquecksilberjodid.

Dieses wird am besten in konzentrierter überschüssiger quecksilberjodidenthaltender Lösung den wäßrigen cholinhaltigen Extrakten zugefügt. Es entsteht ein gelber Niederschlag, der durch Zerreiben mit Ag_2O zersetzt wird. Dadurch wird das Cholin in Freiheit gesetzt und geht als freie Base in die wäßrige Lösung über. Man neutralisiert, dampft zur Trockne ein und nimmt mit Alkohol auf.

Andere Autoren (Thoms, Polstorff, Kraft, Smorodinzew) scheiden das Cholin in ganz analoger Weise mit dem Krautschen Reagens (vgl. S. 17), Kaliumwismutjodid, ab. Die Ausfällung erfolgt in schwefelsaurer wäßriger Lösung. Zur völligen Abscheidung läßt man den Niederschlag längere Zeit stehen, die rote Kaliumwismutjodidverbindung wird mit Silbercarbonat oder Bleioxyd zersetzt und dann als Chlorhydrat in alkoholische Lösung übergeführt.

Da sowohl das Meyersche wie das Krautsche Reagens in sehr wenig spezifischer Weise die verschiedenartigen stickstoffhaltigen Extraktivstoffe und auch Eiweiß niederschlagen, gelingt es nicht, aus den damit erzielten Fällungen direkt reines Cholin zu erhalten. Man wendet daher zweckmäßig nach Zerlegung der Metallsalzdoppelverbindungen noch das Sublimatverfahren an (vgl. S. 18).

Die Fähigkeit des Cholins mit Jodjodkalium schwer lösliche Perjodide zu bilden (vgl. S. 83) ist von Stanek zu einem Verfahren ausgearbeitet worden, nach welchem die Isolierung und Trennung von Cholin und Betain auch ohne Verwendung von Phosphorwolframsäure, Sublimat oder Schwermetalldoppelsalzen gelingt. Gegenüber Phosphorwolframsäure besitzt das Jodjodkaliumreagens den Vorzug, daß es außer Cholin nur Betain und Neurin, hingegen die Kalium- und Ammoniumbasen, sowie die Hexonbasen nicht fällt (Kinoshita). Über die Einwände Kiesels gegen dieses Verfahren vgl. S. 83.

Zur quantitativen Bestimmung kann man das Cholinperjodid isolieren und dessen N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmen. Es entspricht 1 ccm $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 = 12,119 mg Cholin. Gewöhnlich führt man aber das ausgefällte Perjodid (Gemisch von Cholin- und Betainperjodid) durch Kochen mit Kupfer und Kupferchlorid in die Chlorhydrate über und trennt die erhaltenen Chlorhydrate durch Alkohol.

Zur Fällung des Perjodids sind möglichst konzentrierte und fast neutrale (bicarbonatalkalische) Lösungen zu verwenden, größere Verdünnungen sind infolge der hydrolytischen Spaltung und der Löslichkeit des Niederschlages ungünstig. Säuren wirken zersetzend auf das Cholinperjodid ein. Ein unbedeutender Überschuß des Reagens beeinträchtigt die Genauigkeit der Bestimmung nicht, ein allzugroßer ist jedoch wegen der Löslichkeit des Niederschlages in Kaliumjodidlösung zu vermeiden. Zucker und Salze sind ohne Einfluß auf die Fällung.

Während das Cholin sich mit den meisten zur Alkaloidfällung verwendeten Reagenzien als schwer lösliche Verbindung isolieren läßt, gibt der **Aminoäthylalkohol** nur mit Pikrolonsäure eine schwer lösliche Verbindung, die Phosphorwolframsäure-, Sublimat- und auch die Platinverbindung sind leicht löslich. Man wird daher den Aminoäthylalkohol stets in den Mutterlaugen der mit den Alkaloidfällungsreagenzien vorbehandelten Extrakte zu suchen haben. Die große Löslichkeit der Salze des Aminoäthylalkohols, die geringe Löslichkeit der Base in organischen Lösungsmitteln erklären ohne weiteres, warum dieser, in der Pflanzenwelt ziemlich verbreitete Körper, erst in den letzten Jahren aufgefunden worden ist.

Wenn größere Mengen Cholin anwesend sind, so bringt man diese durch Ausfällung mit alkoholischer Sublimatlösung in üblicher Weise zur Abscheidung. Das leicht lösliche Quecksilbersalz des

Aminoäthylalkohols bleibt im alkoholischen Filtrat. Man entfernt aus diesem den Alkohol durch Eindampfen und das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff, dampft zur Trockne und nimmt die zurückgebliebenen Chlorhydrate mit Alkohol auf. Bei Zugabe von alkoholischer Platinchloridlösung scheidet sich noch beigemengtes Cholin als Platindoppelsalz in gelber krystallinischer Fällung ab. Man filtriert, entfernt das Platin durch Schwefelwasserstoff und kann das in der Lösung enthaltene Colamin als Pikrolonat oder Golddoppelsalz zur Abscheidung bringen.

Das Pikrolonat $C_2H_7ON . C_{10}H_8O_5N_4$ bildet büschelförmig verwachsene, gelbe Nadeln. Zersetzungspunkt ca. 225°. Schwer löslich in Wasser, löslich in ca. 100 Teilen heißem, 400—500 Teilen kaltem Alkohol. Das Goldsalz krystallisiert aus starker Säure in monoklinen oder triklinen Krystallen vom Schmelzpunkt 186—187°.

Thierfelder und Schulze benützten zur Trennung des Colamins vom Cholin die verschiedene Löslichkeit der beiden Basen in Äther. Während Colamin in diesem Lösungsmittel etwas löslich ist, ist die Cholinbase völlig unlöslich.

Die wäßrige Lösung von Cholin und Colamin wird mit CaO verrieben und getrocknet, das Gemisch in die Hülse eines Soxhletapparates gebracht, in dessen Kolben sich eine ätherische Pikrolonsäurelösung befindet. Das durch mindestens 27 Stunden lange Extrahieren mit Äther im Kolben aufgefangene Colamin wird durch die Pikrolonsäure gebunden und als Colaminpikrolonat $C_{12}H_{15}N_5O_6$ bestimmt. Die Anwesenheit von Pikrolonsäure im Extraktionskolben ist nötig, weil sich das freie Colamin mit den Ätherdämpfen verflüchtigen würde.

Das Cholin, das mit dem Kalk ungelöst in der Extraktionshülse verbleibt, wird durch darauffolgende Extraktion mit Alkohol erhalten und seine Menge entweder durch N-Bestimmung nach Kjeldahl oder durch Fällen mit Sublimat aus der alkoholischen Lösung und Wägung als Chlorid bestimmt.

Bei der Bestimmung eines Colamin-Cholingemisches kann man die Isolierung des Colamins auch umgehen und dasselbe indirekt durch Ermittlung des Aminostickstoffs bestimmen. Mac Lean hat in dieser Weise die Menge des Aminoäthylalkohols und Cholins in verschiedenen Lecithinarten ermittelt (vgl. S. 57).

1 g Lecithin wird in einem Überschuß (ca. 100 ccm) verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure $\frac{n}{10}$ oder $\frac{n}{5}$ 24—48 Stunden gekocht, von den Fettsäuren abfiltriert, neutralisiert, auf ein bestimmtes Volumen gebracht und in aliquoten Teilen einmal das Cholin als Platinverbindung, das andere Mal der Aminostickstoff nach van Slyke bestimmt.

Über einige Derivate des β-Aminoäthylalkohols: N-Monobenzoyl-, N-Acetyl-, β-Naphtalinsulfo- und Phenylisocyanatverbindung u. a. (vgl. Fränkel und Cornelius).

Muscarin.

Unter dem Namen Muscarin hat man drei verschiedene Substanzen beschrieben, denen die Konstitution eines Trimethylaminoacetaldehyds $N(CH_3)_3\cdot CH_2\cdot CHO$ bezw eines Hydrates



$\underset{\displaystyle OH}{\overset{|}{N}}(CH_3)_3\cdot CH_2\cdot CH\left\langle\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\right.$ desselben zugeschrieben wurde. Das eigentliche Muscarin, das Fliegenpilzmuscarin, wurde zuerst aus Fliegenpilz (Agaricus muscarius) isoliert (Schmiedeberg und Koppe). Die anderen beiden Muscarine sind auf synthetischem Wege dargestellt worden. Dem einen davon, dem sogenannten Pseudomuscarin (Berlinerblau, Fischer), kann man auf Grund der Synthese mit Sicherheit die Konstitution des Trimethylaminoacetaldehyds $HO\cdot N(CH_3)_3\cdot CH_2CHO$ zuschreiben. Der andere synthetische Korper, das sogenannte Cholinmuscarin oder künstliche Muscarin, ist der Salpetrigsaureester des Cholins; er ist entgegen der ursprunglichen Auffassung (Schmiedeberg und Harnack) mit dem Fliegenpilzmuscarin nicht identisch, wenn auch seine Wirkung in mancher Beziehung ähnlich ist. Auch andere synthetisch dargestellte Cholinester und -ather erinnern in ihrem pharmakologischen Verhalten an das des naturlichen Muscarins, ohne daß es bis jetzt gelungen ist, ein mit diesem identisches Produkt herzustellen.

Fliegenpilzmuscarin. Schmiedeberg und Koppe haben zuerst aus Agaricus muscarius eine Substanz von hervorragenden pharmakologischen Eigenschaften dargestellt. Wiewohl das verwendete Ausgangsmaterial nur geringe Mengen des Alkaloides enthielt und verschiedene Begleitstoffe die Reindarstellung erheblich erschwerten, so gelang es doch, dem isolierten Produkt durch Analyse des Platinsalzes mit Wahrscheinlichkeit die Konstitution eines Trimethylaminoacetaldehydhydrates zuzuschreiben Nach Böhm enthalt Boletus luridus nach den Jahrgangen wechselnde, nur sehr kleine Mengen, Amanita pantherina erheblichere Quantitäten einer Base, welche mit dem aus Agaricus muscarius isolierten Muscarin pharmakologisch identisch ist. Auch Amanita phalloides und gewisse Russulaarten scheinen neben anderen Giften einen mehr oder minder großen Muscaringehalt aufweisen zu konnen (Carter).

Dem Fliegenpilzmuscarin ist häufig eine atropinartige Base beigemengt, welche einen erheblichen Einfluß auf die pharmakologische Wirkung auszuüben vermag. Nach Schmiedeberg läßt sich diese Beimengung dadurch entfernen, daß man mit Natronlauge alkalisch macht und ausäthert. Unter diesen Bedingungen geht nur die Atropinbase in den Äther. Dieses atropinartige Alkaloid kommt jedoch nicht regelmäßig im Fliegenpilz vor. Harmsen konnte aus einem alkalinisierten Fliegenpilzextrakt mit Äther keine Base extrahieren, welche atropinartige Wirkungen auf das Froschherz auszuüben vermag und vermutet, daß deren Vorkommen an Standort und Entwicklungsstadium des Pilzes gebunden ist.

Harmsen hat auch eingehende Studien über den Muscaringehalt der Fliegenpilze ausgeführt. Nachdem er ermittelt hatte, daß eine Dosis von 0,05 mg Muscarin bei subkutaner Applikation das in situ freigelegte Froschherz zum Stillstand bringt, benutzte er diesen Umstand, um Muscarinlösungen auf ihren Gehalt zu prüfen. Er fand dabei zunächst, daß das weiter unten (vgl. S. 92) beschriebene Verfahren von Schmiedeberg und Koppe ganz erhebliche Muscarinverluste bedingt, so daß man schließlich nur etwa 7% des Gesamtmuscarins isoliert. Vor allem verringert die Fällung mit ammoniakalischem Bleiessig den Muscaringehalt weitgehend. Aber auch die Darstellung der Wismut- und Quecksilberjodiddoppelverbindungen schließt große Verluste in sich. Reinigt man den Extrakt bloß durch Fällung bezw. Extraktion mit Alkohol, so erhält man zwar kein reines Produkt, hingegen werden größere Verluste an Muscarin ausgeschlossen.

Nach den ausgeführten Versuchen enthalten 100 g frische Fliegenpilze 18,8 mg Reinmuscarin, 100 g frische Pilze entsprechen 5,09 g lufttrockener Pilzsubstanz. Die Verteilung des Muscarins in den gefärbten und ungefärbten Pilzteilen ist als eine annähernd gleichmäßige anzusehen.

Berechnet man auf Grund der von Harmsen ausgeführten Muscarinbestimmungen der frischen Fliegenpilze und aus den von ihm ermittelten letalen Muscarindosen diejenige Pilzmenge, welche nötig wäre, um am Menschen eine tödliche Wirkung zu erzielen, so kommt man auf 77 mg, d. h. 3947 g frischer Fliegenpilze. In der Tat können aber schon viel kleinere Pilzmengen eine tödliche Vergiftung am Menschen hervorrufen. Eine genaue Untersuchung dieses differenten Verhaltens von frischen Fliegenpilzen und deren alkoholischen muscarinhaltigen Extrakten ergibt nun, daß im Fliegenpilz außer Muscarin noch ein anderes Gift — das Pilztoxin — enthalten ist. Das Pilztoxin geht nicht in den Alkoholextrakt.

Es besitzt nicht die charakteristischen peripheren Wirkungen des Muscarins, sondern wirkt vielmehr zentral und erzeugt entweder einen narkotischen Zustand oder aber Erregungserscheinungen und auffallende Krampfwirkungen Atropin, welches die Muscarinwirkung völlig aufhebt, ist auf dieses Krampfgift unwirksam. Wenn man die frischen Pilze mit Alkohol erschöpft, so findet sich das Pilztoxin im Rückstand und läßt sich diesem durch Wasser entziehen. Das Pilztoxin ist sehr unbeständig und verliert seine Wirksamkeit sowohl beim Trocknen, wie auch beim Erwärmen der Pilze. Auch Abel und Ford haben aus Amanita Phalloides ein glucosidartiges in Alkohol unlösliches hämolytisch wirkendes Toxin zu isolieren vermocht, welches sich neben einem alkohollöslichen akutwirksamen Gift vorfindet. Dieses Toxin verhielt sich ähnlich den Bakterientoxinen, wirkte erst nach einer Inkubationszeit und erzeugte Immunität. Für die Anwesenheit solcher komplizierterer und deletär wirkender Toxine neben den einfachen muscarinartigen und akut wirkenden Giften spricht auch der ganze Verlauf der Pilzvergiftung.

Die Isolierung des Fliegenpilzmuscarins nach Schmiedeberg beruht auf der Darstellung einer schwer löslichen Quecksilberjodkaliumverbindung aus einem mit ammoniakalischer Bleilosung vorgereinigten alkoholischen Extrakt der Fliegenpilze. Die Metallsalzverbindungen werden mit Schwefelwasserstoff zerlegt und mit AgCl in die Chloride übergeführt. Schon Schmiedeberg und Koppe geben an, daß es Schwierigkeiten bereitet, in dem schließlich erhaltenen Produkt Cholin und Muscarin voneinander zu trennen Das von Schmiedeberg und Harnack angewendete Verfahren — Aufsaugen des Muscarins mit Filtrierpapier — darf kaum als eine scharfe Trennung bezeichnet werden. Ein reines Produkt resultiert nach Nothnagel, wenn man die Platinverbindung wiederholt aus Wasser umkrystallisiert, ein Verfahren, das aber als sehr verlustreich bezeichnet wird

Das Platindoppelsalz $[Cl \cdot N(CH_3)_3\ CH_2\ CH(OH)_2]_2PtCl_4 + 2\,H_2O$ krystallisiert in Oktaedern Seine Krystallform ist ähnlich der des Cholinmuscarins (vgl. S 97). Es erleidet bei 100° keinen Gewichtsverlust. Der Schmelzpunkt ist unscharf.

Honda erstrebte durch eine Verbesserung des ursprunglichen Schmiedebergschen Verfahrens eine Abtrennung zweier dem Muscarin beigemengter alkaloidartiger Körper der Myketosine, sowie eine scharfere Trennung des Cholins vom Muscarin. Er erzielte dies einerseits dadurch, daß er die Myketosine in den durch alkalische Bleilosung vorgereinigten Extrakten mit Phosphorwolframsäure in stark schwefelsaurer Lösung ausfällte, wobei der großte Teil des Muscarins in der waßrigen Lösung verblieb. Aus dieser wurde das Cholin und das Muscarin über die Quecksilber-

jodiddoppelsalzverbindung isoliert. Eine Trennung des Cholins und Muscarins erfolgte auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der sauren weinsauren Salze in absolutem Alkohol.

Das gereinigte Muscarin bildet einen gelblichen bis farblosen Sirup, der uber Schwefelsaure zu dünnen Blattchen krystallisiert, an der Luft aber bald wieder zerfließt. Er ist geschmack- und geruchlos, reagiert stark alkalisch und ist in Wasser und in Alkohol loslich, unloslich in Äther, sehr wenig loslich in Chloroform Das Muscarin fallt aus seinen waßrigen Losungen mit den meisten Alkaloidreagenzien

Das Fliegenpilzmuscarin wirkt in typischer Weise als ein autonomfordernder Nervengift Als solches beeinflußt es vor allem die nervosen Elemente des Vagus am Herzen. Wie namentlich aus den eingehenden Studien von Cushny hervorgeht, kommt die Muscarinwirkung kleiner Dosen vollig einer Vagusreizung gleich. Die Wirkung zeigt sich namentlich in einer Herabsetzung des Tonus und in einer Frequenzverminderung, je nachdem die in den Kammern oder in den Vorhofen bezw. im Sinus eingelagerten Vagusendigungen gereizt werden. Der diastolische Herzstillstand zeigt sich demnach als Endeffekt der Muscarinwirkung namentlich nach Eingabe von großeren Dosen. Am isolierten Froschherzen genugen nach Honda 0,0007 mg Muscarin um diastolischen Herzstillstand hervorzurufen, wahrend vom kunstlichen Muscarin 0,0013 mg hierzu erforderlich sind. Auch nach subkutaner Applikation besteht eine erhebliche Verschiedenheit in der Wirksamkeit Vom Fliegenpilzmuscarin sind nach Harmsen 0,05 mg notig, um das in situ bloß gelegte Herz zum Stillstand zu bringen. Bei Sommerfroschen ist infolge ihres gesteigerten Stoffwechsels das Verhältnis zwischen Resorption und Ausscheidung des Muscarins fur den Eintritt der Hemmungswirkung ungünstiger als bei Winterfroschen Will man die Herzwirkung zur quantitativen Giftbestimmung benutzen, so ist es daher nötig, Winterfrosche zu verwenden An der Katze kommt es nach subkutaner Verabreichung von $^1/_2$—1 mg Muscarinum sulfuricum trotz Auftreten hochgradiger Vergiftungserscheinung noch zur Erholung. Nach 3—4 mg Muscarinum sulfuricum tritt der Tod in 2—3 bezw. 8—12 Stunden ein Ermittelt man den Gehalt von Rohmuscarinlosungen einerseits auf Grund der Giftigkeit am Froschherzen (letale Dosis 0,05 mg), andererseits auf Grund der Giftigkeit an der Katze (letale Dosis 2—3 mg pro Kilogramm), so zeigen sich

die Giftlösungen an der Katze doppelt so stark wie am Frosch, was auf die Gegenwart gewisser im Rohmuscarin enthaltener Stoffe beruht, welche am Froschherzen, nicht aber am Katzenherzen eine dem Muscarin antagonistische Wirkung entfalten.

Das durch Muscarin still gestellte Herz wird durch das autonomhemmende Atropin wieder zur Tätigkeit angeregt. Auch kleinere Atropindosen sind imstande die Muscarinwirkung völlig auszuschalten. An dem durch Muscarin gelähmten Herzen wirken Substanzen, welche unmittelbar an den motorischen Elementen angreifen — Veratrin, Physostigmin, Pikrotoxin — fördernd ein und können die Herztätigkeit wieder in Gang setzen, allerdings bleibt dabei der diastolische Charakter der Herztätigkeit bestehen. Die Vaguswirkung des Muscarins zeigt sich am Herzen des Kaltblüters wie am Säugetierherzen. Bei den Warmblütern kompliziert sich aber das Vergiftungsbild durch sekundäre Kreislaufstörungen. Bei der Katze sind besonders Kau- und Leckbewegungen nach der ersten Injektion charakteristisch. Sodann treten Darmerscheinungen auf, ferner maximale Myosis, während des ganzen Versuches andauernd. Die Pulsfrequenz wird minimal, die Atmung heftig und dyspnoisch. Die Tiere werden hinfällig, die Respiration immer schwächer, schließlich erfolgt Tod unter Atemstillstand, während das Herz noch weiter schlägt.

Auch am Menschen sind Versuche mit Muscarin ausgeführt worden. Schmiedeberg und Koppe beobachteten in Selbstversuchen nach subkutaner Injektion Speichelfluß, Blutandrang zum Kopfe, Steigerung der Pulsfrequenz, Schwindelgefühl, Kneifen und Kollern im Leibe, Schweißsekretion und besonders höchst lästige Sehstörungen, welch letztere aber innerhalb 10 Minuten zurückgingen. Die Pupillenverengerung war auch nach subkutaner Injektion von 5 mg nur unbedeutend, bei kleineren Gaben fehlten sie ganz.

Wie schon oben angegeben, werden auch andere autonome Nervenendigungen durch Muscarin gereizt. So bewirkt das Muscarin durch Reizung der Endigungen des Okulomotorius eine Verengerung der Pupille; die Sekretion der Speicheldrüsen und des Pankreas, sowie die Darmtätigkeit werden in analoger Weise wie durch Pilocarpin stark angeregt. An den Hautdrüsen des Salamanders und am Tintenorgan des Tintenfisches sieht man nach Muscarinapplikation profuse Sekretion eintreten, welche durch Atropin sofort sistiert wird (Kobert).

Straub reiht das Muscarin in die Gruppe der Potentialgifte. Diese wirken nicht infolge ihrer Anwesenheit im Erfolgsorgan, in dem das Gift dort verankert wird, sondern infolge eines Konzentrationsunterschiedes, der in- und außerhalb des Erfolgsorgans besteht. Hat sich nach einiger Zeit ein Gleichgewicht der Konzentrationen hergestellt, so erlischt die Muscarinwirkung, sie wird aber durch eine neue Muscarindose wieder angeregt, indem hierdurch ein neues Potentialgefalle erzeugt wird

Das naturliche Muscarin besitzt im Gegensatz zu dem aus Cholin synthetisch dargestellten keine Curarewirkung. Nach Ausschaltung der Hemmungsvorrichtungen im Herzen (Atropin) verursachen 0,090 mg salzsaures synthetisches Muscarin vollstandige curarinartige Lahmung der motorischen Nervenendigungen von 50 g Rana esculenta, wahrend bei Injektion von 9,35 mg naturlichem Muscarin noch keine Lahmung nachweisbar war (Honda). Ein ahnliches Verhalten hatte bereits H Meyer (vgl Nothnagel) festgestellt

Pseudomuscarin. Berlinerblau und E Fischer suchten durch eine eindeutige Synthese des Trimethylaminoacetaldehyds die strittige Frage uber die Konstitution des naturlichen Muscarins und Cholinmuscarins zu klaren Beide Autoren gelangten auf verschiedenem Wege zu demselben Produkt, das demgemaß zweifellos als Betainaldehyd angesprochen werden muß. Dieser erwies sich jedoch weder mit dem naturlichen Muscarin noch mit dem Cholinmuscarin identisch, indem sich sowohl in chemischer wie namentlich aber in pharmakologischer Hinsicht weitgehende Unterschiede ergaben

Das Chlorhydrat des Trimethylaminoacetaldehyds ist in Wasser und Alkohol leicht, in Essigäther und Aceton schwer loslich und in Äther sehr wenig löslich Das Platinsalz $[Cl\ N(CH_3)_3\ CH_2 \cdot CHO]_2PtCl_4$ morgenrote Krystalle, Wurfel oder Oktaeder, monoklin Entgegen Nothnagel und Berlinerblau enthält es nach E Fischer 2 Moleküle Krystallwasser, welche aber erst über 100° entweichen Das Goldsalz $Cl \cdot N(CH_3)_3\ CH_2\ CHO\ AuCl_3$ schmilzt unscharf, krystallisiert in kompakten Nadeln ohne Krystallwasser

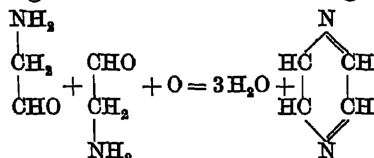
Die dem Pseudomuscarin zugrunde liegende nichtmethylierte Base, der Aminoacetaldehyd $H_2N \cdot CH_2 \cdot CHO$, entsteht bei der Oxydation von Aminoäthylalkohol mit Wasserstoffsuperoxyd in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Ferrosulfat (Suto) Isoserin $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH(OH)COOH$ und Diaminopropionsaure $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ liefern unter diesen Oxydationsbedingungen ebenfalls Aminoacetaldehyd. Daß dieser Korper vielleicht ein Zwischen-

produkt bei der Synthese des Cholins im Pflanzenkörper darstellt, hatte Trier für wahrscheinlich gehalten, ehe er die früher (vgl. S. 62) entwickelten Anschauungen annahm. Der aus dem Glykolaldehyd sich bildende Aminoacetaldehyd wurde nach dieser Auffassung das Zwischenprodukt für Glykokoll und Aminoäthylalkohol darstellen, die aus ihm vermittels der Canizzaroschen Umlagerung hervorgehen können.

Biologisches Interesse besitzt der Aminoacetaldehyd auch infolge seiner Entstehung bei der Reduktion des Glykokollesters (E. Fischer, Neuberg), mit Natrium und Alkohol. Daß der Aminoacetaldehyd, sowie die Aldehyde anderer Aminosäuren evtl. für die Polypeptidsynthesen in Betracht kommen, hat neuerdings Pauly betont.

Er hält es nämlich für möglich, daß sich derselbe nach Art der Schiffschen Basen mit Glykokoll unter Bildung von $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH = N \cdot CH_2 \cdot COOH$ kuppelt, und daß dieses Additionsprodukt bei nachfolgender Oxydation $H_2N \cdot CH_2 \cdot C(OH) = N \cdot CH_2 \cdot COOH$ bezw. das tautomere Glycylglycin $H_2N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH \cdot COOH$ liefert. Eine Berechtigung für diese Annahme liegt in der Tatsache, daß Benzaldehyd mit Glykokoll bei Zimmertemperatur in alkalischer Lösung bei nachfolgender Oxydation mit $KMnO_4$ Hippursäure zu bilden vermag, ein Vorgang, dem eine ganz analoge Reaktionsfolge wie die oben beschriebene zugrunde liegt.

Ferner bildet der Aminoacetaldehyd einen Übergang zu der als Pyrazine bezeichneten Klasse heterocyclischer Verbindungen. Diese Umwandlung illustriert sich durch folgende Gleichung:



Der Übergang vollzieht sich, wenn man größere Mengen von Aminoacetaldehyd einem Kaninchen oral verabreicht (Kikkoji und Neuberg). Wiewohl nur ein kleiner Teil des verfütterten Aminoacetaldehyds sich in dieser Form isolieren läßt, so besitzt diese Bildung von Pyrazin doch Interesse, weil sich auf diesem Vorgang vielleicht das Vorkommen von 2·3-Dimethylpyrazin in den Produkten der Hefegärung zurückführen läßt. Dieses Produkt, welches das Fuselöl in wechselnden Mengen begleitet, bildet sich offenbar in analoger Weise aus dem α-Aminopropionaldehyd $CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot CHO$.

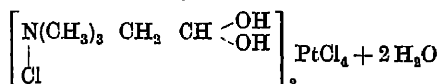
Greenwald hat auf den Aminoacetaldehyd, als auf ein mutmaßliches Zwischenprodukt bei der Zuckerbildung hingewiesen. Die

von ihm vermuteten Beziehungen sind folgende · Glykokoll → Aminoacetaldehyd → Glykolaldehyd → Zucker. In der Tat ließ sich an phlorhizindiabetischen Hunden nach Verfütterung von Aminoacetaldehyd die Bildung von Extrazucker feststellen, während weder unveränderter Aminoaldehyd noch Pyrazin im Harn nachweisbar war.

Aminoacetal $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH(OC_2H_5)_2$ hat curareartige Wirkung und tötet Warmblüter durch zentrale Respirationslähmung. Bei subkutaner Applikation beträgt die letale Dosis für Frösche 0,12 und 0,08 g, für 20 g schwere Mäuse 0,05—0,06 g (Mallèvre) Im Organismus wird es offenbar nur unvollständig gespalten, da ein Teil im Harn unverändert zur Ausscheidung gelangt

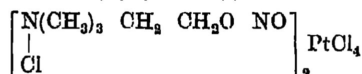
Cholinäther und -ester. Schon Nothnagel hatte nachgewiesen, daß das durch Abdampfen von Cholin mit Salpetersäure erhaltene künstliche Muscarin oder Cholinmuscarin (Schmiedeberg und Harnack) den Salpetrigsäureester des Cholins $(NO)O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot (CH_3)_3N(OH)$ beigemengt enthält Nachdem die chemischen und pharmakologischen Untersuchungen den Beweis erbracht hatten, daß das Cholinmuscarin weder mit dem Fliegenpilzmuscarin, noch mit dem Betainaldehyd (Pseudomuscarin) identisch ist, gelang es Ewins festzustellen, daß die pharmakologische Wirksamkeit des Cholinmuscarins nur auf der Anwesenheit von Nitrosocholinester beruht und daß somit die über künstliches Muscarin gemachten Angaben auf diesen zu beziehen sind Der Beweis hierfür wurde sowohl chemisch durch Vergleich der Platin- und Goldsalze als auch auf pharmakologischem Wege erbracht.

Das Platinsalz des künstlichen Muscarins



bildet kleine stecknadelkopfgroße Oktaeder, aus heißem Wasser. Nach Schmiedeberg und Harnack finden sich daneben noch federbartartige Krystalle Schmelzpunkt unscharf bei 240° unter Zersetzung Das Goldsalz Cl N$(CH_3)_3$ CH_2 CH$<^{OH}_{OH}$ $AuCl_3$ Hellgelbe, glänzende Blättchen. Beginnt bei 174° zu sintern und zersetzt sich bei ungefähr 232—240° Enthält kein Krystallwasser

Das Platinsalz des Nitrosocholins



bildet federbartartige Krystalle aus Wasser. Schmelzpunkt 250—251° unter Zersetzung. Das Goldsalz $N(CH_3)_3C_2H_4O\ NOAuCl_3$ Kleine hellgelbe



Cl

Nadeln. Schmelzpunkt 240°. Nach Schmidt bildet das Goldsalz blättrige, zum Teil auch federbartartige Krystalle vom Schmelzpunkt 234°. Die Verbindung gibt mit Phenol und Schwefelsäure die bekannte Liebermannsche Nitrosoreaktion.

Das Studium der Cholinester und -äther steht demgemäß im engen Zusammenhang mit dem des Muscarins. Da durch Besetzung des alkoholischen Hydroxyls am Cholin mit einem Alkyl- oder Acylrest pharmakologisch sehr aktive Produkte entstehen, so ist es an sich schon von großem Interesse, diese Derivate eines so allgemein verbreiteten Naturproduktes eingehend zu erforschen. Zwar ist es noch nicht gelungen, unter der großen Zahl der bis jetzt untersuchten Verbindungen dieser Gruppe eine Substanz zu finden, die mit dem Fliegenpilzmuscarin identisch ist. Hingegen hat Ewins aus dem Mutterkorn Acetylcholin zu isolieren vermocht und damit den Beweis geliefert, daß acylierte Choline tatsächlich in der Natur vorkommen (vgl. auch Dale).

Substanzen vom Typus der Acetylcholine sind auch jene von Delezenne und Fourneau als Lysocithine bezeichneten Abbauprodukte des Lecithins (vgl. S. 61), welche bei der Einwirkung des Cobragiftes auf Lecithin entstehen und stark hämolytische Eigenschaften besitzen, Eigenschaften, die auch an den höheren synthetisch hergestellten Fettsäureestern des Cholins (Stearyl, Palmitylcholin) nachgewiesen werden konnten (Fourneau und Le Page).

Auch das Cholinmuscarin besitzt wie das natürliche Muscarin die charakteristische Herzwirkung, die einer Vagusreizung gleichkommt. Quantitativ bestehen jedoch in dieser Hinsicht Unterschiede. Nach Honda sind 0,0013 mg vom synthetischen Muscarin, 0,0007 mg vom natürlichen Muscarin nötig, um das Froschherz (Rana temporaria und esculenta) zum Stillstand zu bringen. Die Wirksamkeit ist zu verschiedenen Jahreszeiten verschieden. Auch bei subkutaner Injektion differierte die Wirksamkeit beider Produkte. Andererseits zeigt das künstliche Muscarin in viel ausgesprochenerem Maße als das natürliche Muscarin eine Curarewirkung (vgl. S. 95).

1—2 Tropfen einer 1%igen Lösung des Cholinmuscarins bewirken an der Vogelpupille maximale Myose, während das natürliche

Muscarin auch in ganz konzentrierter Lösung ohne Einfluß ist. Das isolierte Nervenmuskelpräparat wird durch Cholinmuscarin in einer Konzentration von 0,0025 % vollständig gelähmt. Das Cholinmuscarin verhält sich im ganzen genommen wie ein in seiner Aktivität wesentlich gesteigertes Cholin.

Fühner hat eine physiologische Methode ausgearbeitet, nach welcher es gelingt, die Konzentration von Cholinmuscarinlösungen annähernd zu bestimmen. Sie beruht auf der Herzwirkung des Muscarins bezw. auf der Ermittlung der herzvaguserregenden Dosis der zu bestimmenden Muscarinlösung. Die Reversibilität der Muscarinwirkung gestattet es, an demselben Herzen (Krötenherz) die vaguserregende Dosis verschiedener Lösungen zu ermitteln, nachdem durch Auswaschen das Herz wieder in Aktion versetzt worden war.

Der Nitrosocholinester besitzt alle physiologischen Eigenschaften des Cholinmuscarins, mit Ausnahme der Wirkung auf die Säugetierpupille. Andererseits zeigt er eine starke nicotin-curareartige Wirkung, welche nicht von Atropin aufgehoben wird. Salpetersäurecholinester $(OH) \cdot N \cdot (CH_3)_3 \cdot CH_2CH_2O \cdot NO_2$ hat ebenfalls alle Wirkungen des natürlichen Muscarins am Säugetier, die starke myotische Wirkung eingeschlossen. Die Beeinflussung des Froschherzens ist qualitativ gleich wie die des Salpetrigsäureesters, ist jedoch schwächer als die des Muscarins, durch Zugabe von Acetylcholin wird diese Differenz aber völlig aufgehoben. Eine solche kombinierte Wirkung von Acetylcholin und Salpetersäureester kann von der eines Fliegenpilzextraktes nicht unterschieden werden. Sie besitzt dagegen immer noch die Nicotincurarewirkung, welche jener Extrakt nicht zeigt (Dale und Ewins).

Acetylcholin $HO \cdot N\ (CH_3)_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2O \cdot (OC \cdot CH_3)$ wirkt nach Dale und Ewins in kleinen Dosen (0,0001—0,001 mg) vasodilatorisch. Die Gefäße des durchströmten Kaninchenohrs werden gleichfalls erweitert. Die Dilatation beruht lediglich auf einer peripheren Gefäßwirkung, unabhängig von irgend einem Zusammenhang mit den Nerven (Dale und Richards). In etwas größeren Dosen (0,01—1 mg) bewirkt es ausgesprochene vagusartige Hemmungen des Herzens und verschiedene andere Erscheinungen an den stimulierenden Kranial- und Sakralnerven, speziell des parasympathischen Systems (Reizung der Speicheldrüsen, Kontraktion des Ösophagus, Magens, Darms und der Blase).

Diese Erscheinungen sind sehr intensiv, aber bald vorübergehend und treten nach wiederholter Injektion prompt wieder auf. Am isolierten Froschherzen wirkt der Körper hemmend noch in einer Verdünnung von 1 : 1000 Millionen. Subkutane Injektion größerer Dosen (20 mg) brachten bei der Katze prompt das Bild der intensiven kranialsakralen parasympathischen Reizung hervor (Salivation, Tränenfluß, schwache Herztätigkeit, Defäkation und Erektion). Ebenso wurde auch etwas Schweißabsonderung beobachtet. Atropin wirkt zwar in kleinen Dosen antagonistisch, aber nicht so stark als gegenüber Muscarin.

Nach Führer ist Acetylcholin am isolierten Meerschweinchenuterus etwa 20 mal so wirksam wie Hypophysin und Pilocarpin (Minimaldosis $^1/_{200}$ mg auf 100 ccm Ringer). $^1/_{100}$ mg Atropin genügt, um die Wirkung von $^1/_{200}$ mg Acetylcholinchlorhydrat und mehr vollständig zu unterdrücken. Am überlebenden Meerschweinchendarm wirkt das Acetylcholinchlorhydrat in einer Konzentration von 1:1000 Millionen kontraktionserregend (Guggenheim und Löffler). Die periphererregende Wirkung erfährt durch Physostigmin eine weitgehende Potenzierung (Fühner).

Mit der Spaltung durch Alkalien, welche bereits in verdünnten Lösungen erfolgt, geht eine weitgehende Inaktivierung der Cholinester parallel, indem bloß die schwache Wirkung des Cholins übrig bleibt.

In den Cholinäthern ist das alkoholische Hydroxyl des Trimethylaminoäthanols mit einem weiteren Alkohol ätherartig verkettet, so daß Verbindungen entstehen, vom Typus $N(CH_3)_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot R$,

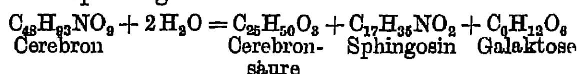


OH

wobei R irgend ein substituiertes oder nicht substituiertes Alkyl darstellt. Nach Ewins besitzt von allen untersuchten Cholinestern und -äthern der Cholinäthyläther $HO \cdot N \cdot (CH_3)_3CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot C_2H_5$ die am meisten an Muscarin erinnernde Wirkung, doch ist auch bei dieser Verbindung die Curarewirkung ausgesprochener als beim natürlichen Muscarin. Auch nach Schmidt ist die Wirkung analog der des Muscarins, doch fehlt die Beeinflussung der Vogeliris. Die Formocholinäther wirken schwächer als die Cholinäther. Unter ihnen besitzt der Formocholinpropyläther $HO \cdot N(CH_3)_3CH_2 \cdot O \cdot C_3H_7$, welcher dem Cholinäthyläther isomer ist, die weitgehendste Ähnlichkeit mit dem Muscarin.

Das Sphingosin.

Wie schon S. 54 erwähnt wurde, ist der stickstoffhaltige Bestandteil der phosphorfreien Gehirnlipoide, das Sphingosin $C_{17}H_{35}NO_2$ als höheres Alkanolamin erkannt worden. Das Sphingosin enthält außer einer Aminogruppe zwei alkoholische Hydroxyle und eine Doppelbindung (Levene und Jacobs). Im Cerebron ist die primäre Aminogruppe des Sphingosins mit einer höheren Oxyfettsäure, der Cerebronsäure $C_{25}H_{50}O_3 = CH_3(CH_2)_{22}CHOH \cdot CO_2H$ amidartig verkettet. Vermittels der alkoholischen Hydroxyle ist das Sphingosin im Cerebron ferner noch an Galaktose gebunden, und zwar haftet das eine der Hydroxyle wahrscheinlich an der Aldehydgruppe des Zuckers. Bei der Hydrolyse des Cerebrons vollzieht sich folgende Spaltung



$$\underset{\text{Cerebron}}{C_{48}H_{93}NO_9} + 2\,H_2O = \underset{\text{Cerebronsäure}}{C_{25}H_{50}O_3} + \underset{\text{Sphingosin}}{C_{17}H_{35}NO_2} + \underset{\text{Galaktose}}{C_6H_{12}O_6}$$

Im Kerasin sind die Bindungsverhältnisse des Sphingosins analog, nur ist in diesem Cerebrosid die Cerebronsäure durch die Kerasinsäure $C_{24}H_{48}O_2$ ersetzt. Das Phrenosin steht dem Cerebron ebenfalls sehr nahe und liefert bei der Hydrolyse dieselben Spaltprodukte. Thierfelder hat unter den Cerebrosiden auch eine zuckerfreie Verbindung des Sphingosins isolieren können. Diese ist wahrscheinlich identisch mit einem früher von Thudichum als Ästhesin bezeichneten Produkt.

Die Cerebroside sind gegen Baryt sehr wenig empfindlich, durch Säure jedoch werden sie in ihre Bestandteile zerlegt. Erfolgt die Hydrolyse durch alkoholische Schwefelsäure, so werden nicht Sphingosin, sondern dessen Äther, Sphingosinäthyl- oder -Methyläther gebildet (Riesser und Thierfelder).

Das Sphingosin entsteht aus Cerebron durch Verseifung mit Schwefelsäure unter Druck oder auf dem Sandbade am Rückfluß. Es krystallisiert aus Äther in langen Nadeln (Thomas und Thierfelder). In Wasser ist es unlöslich, in Alkohol leicht löslich. Die Salze lösen sich in Alkohol; in Äther und Wasser sind sie unlöslich.

Der Stickstoff des Sphingosins wird durch salpetrige Säure abgespalten und läßt sich nach van Slyke bestimmen (Levene und Jacobs). Die Oxygruppen sowie auch die Aminogruppen des Sphingosins sind in üblicher Weise acetylierbar; es bilden sich dabei Di- und Triacetylsphingosin. Die Doppelbindung des Sphingosins läßt sich durch Palladium und Wasserstoff reduzieren, es entsteht

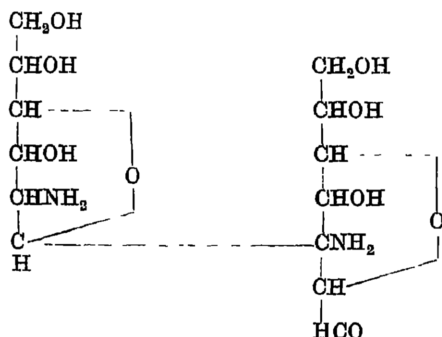
Dihydrosphingosin, welches mit Jodwasserstoffsäure in ein sauerstofffreies Derivat, das Sphingamin, übergeht.

Das Glucosamin.

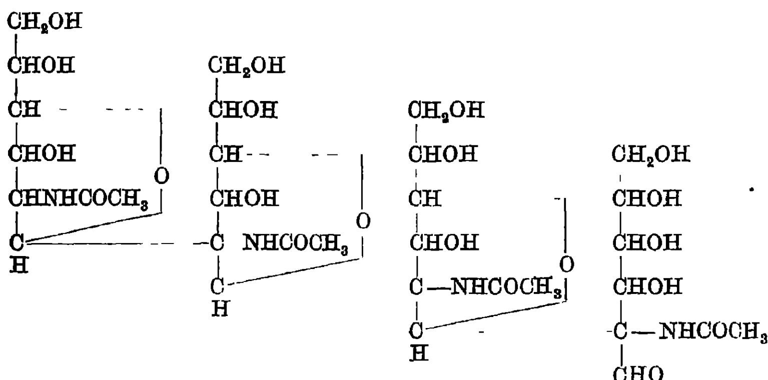
Das Glucosamin wurde von seinem Entdecker (Ledderhose) als der hauptsächlichste Bestandteil des aus Hummerschalen dargestellten Chitins erkannt. Wie die Arthropodenpanzer bestehen die Stützsubstanzen der Mollusken und die Integumente der Schmetterlingspuppen und die organische Substanz der Sepiaschulpen aus einer chitinartigen, hauptsächlich aus Glucosaminmolekülen aufgebauten Verbindung (v. Fürth, Russo). Auch das Mykosin der Pilze (Winterstein, Gilson, Reuter, Roos) ist als Polymerisationsprodukt des Glucosamins in die Klasse der Chitine einzureihen. Außer Glucosamin wurde bei der Spaltung des Chitins nur noch Essigsäure nachgewiesen.

Der Abbau des Chitins geht nach Araki unter Abspaltung von Essigsäure über ein polymeres Derivat des Glykosamins, das Chitosan, und dieses liefert schließlich unter Abspaltung von Essigsäure Glucosamin.

Die Art der Verkettung der einzelnen Glucosaminmoleküle und Essigsäurereste ist auch jetzt noch nicht aufgeklärt. Doch haben neuerdings die Arbeiten von Kotake und Sera hierfür wichtige Anhaltspunkte gebracht. Diese Forscher fanden in einer Lycoperdonart eine Substanz von der Zusammensetzung $C_{13}H_{24}N_2O_9$, die sie Lycoperdin nannten und der sie folgende Konstitution zuschrieben.



Da auch aus dem Chitin durch Säurehydrolyse eine dem Lycoperdin ähnliche biuretreaktiongebende Substanz erhalten werden konnte, wird für Chitin folgende Formel vorgeschlagen:



Diese Formel stimmt völlig mit der von Brach ermittelten kleinsten Formel für Chitin überein und erklärt auch das Auftreten von Acetylglucosamin, ein am Stickstoff acetyliertes Glucosamin, sowie von Acetyldiglucosamin, ein aus 2 Molekülen Glucosamin und 1 Molekül Essigsäure bestehendes Produkt, bei der Hydrolyse von Chitin in kalter 70%iger Schwefelsäure (Fränkel und Kelly)

Kompliziertere und weniger definierte Glucosaminderivate sind die Mucine (vgl Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper. II Auflage 1904, S 267—273) Diese durch ihre schleimige Beschaffenheit ausgezeichneten Eiweißkörper enthalten in fester Bindung ein reduzierendes Kohlenhydrat, das in verschiedenen Fällen als Glucosamin erkannt werden konnte Es findet sich im Speichelmucin, im Mucin der Weinbergschnecke, in den schleimigen Absonderungen der Respirationswege, in dem Mucin der Ovarialcysten und auch in den, Mucoide genannten viskosen Eiweißkörpern nicht epithelialer Gewebe, dem Ovomucoid des Glaskörpers, des Serums, des Harns, der Sehnen usw (vgl Cohnheim).

Der in diesen, als Glucoproteide bezeichneten Eiweißkörpern auftretende stickstoffhaltige Zucker ist nicht immer identisch mit dem Glucosamin, sondern stellt oft ein Isomeres bezw. ein Stereoisomeres desselben dar. Die Mannigfaltigkeit, die sich in den Isomerien der Hexosen zeigt, wiederholt sich hier bei ihren stickstoffhaltigen Derivaten. Berücksichtigt man die, auf Enantiomorphie beruhenden Isomerien nicht, so sind 8 isomere Hexosamine denkbar. Es ist schwierig, mit Sicherheit festzustellen, welche Konfiguration man den einen oder den anderen der aus den Mucinen und Mucoiden isolierten Hexosaminen zuschreiben muß Ist es doch

selbst für das Glucosamin noch nicht entschieden, ob es von der Mannose oder der Glucose abzuleiten ist. Daß das Mucin der Froscheier Galaktosamin enthält, ist von Schulze und Ditthorn festgestellt worden.

Genauer erforscht ist das Mucoid des Knorpels, das Chondroitin. Das in ihm enthaltene Hexosamin, das Chondrosamin, ist durch die Arbeiten von Levene dem Lyxohexosamin nahegerückt worden, wiewohl eine völlige Identität mit diesem Hexosamin nicht zu bestehen scheint.

Die enge chemische Verwandtschaft der Hexosamine mit den Hexosen läßt wohl mit Recht an genetische Beziehungen dieser beiden Körperklassen denken, sei es, daß eine Aldose (Glucose) $CH_2OH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHO$ das zur Aldehydgruppe α-ständige Hydroxyl, sei es, daß eine Ketose (Fructose) $CH_2OH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CO \cdot CH_2OH$ ihre Ketogruppe in eine Amidogruppe und die dazu α-ständige Carbinolgruppe in eine Aldehydgruppe verwandelt.

Auf chemischem Wege ist die Umwandlung von Zucker in Aminoalkohol verschiedentlich gelungen. Biochemische Umwandlungen von Zucker in Aminozucker und in Aminoalkohole konnten aber bis jetzt nicht direkt nachgewiesen werden. Versuche von Abderhalden und Markwalder mittels Speichelsekret durch das Gewebe der Submaxillaris bei Gegenwart von Kohlenhydraten und Aminosäuren einen solchen Übergang in vitro zu demonstrieren, haben kein eindeutiges Resultat ergeben.

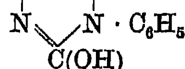
Als Muttersubstanzen für die Aminoalkohole kommen vielleicht auch Polyoxyaminosäuren vom Typus der Glucosaminsäure $CH_2OH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CHOH \cdot CH \cdot (NH_2)COOH$, und der Diaminotrioxydodecansäure in Betracht, welche durch Decarboxylierung die mehrwertigen Aminoalkohole liefern müssen.

Das Glucosaminchlorhydrat, eine aus Wasser gut krystallisierende Substanz läßt sich aus chitinhaltigem Material (am besten Sepiaschulpen, Krebs- oder Hummerschalen) leicht durch Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure darstellen. Die freie Base wird aus dem Chlorhydrat entweder durch Zugabe der berechneten Menge Natriummethylat oder durch Schütteln mit Dimethylamin in alkoholischer Lösung gewonnen. In letzterem Falle entsteht das in Alkohol lösliche Chlorhydrat des Dimethylamins, während das alkoholunlösliche Glucosamin als krystallinisches Produkt zurückbleibt (Breuer). Die freie Base krystallisiert aus Methyl-

alkohol in farblosen Nadelchen. Schmelzpunkt unscharf zwischen 105—110° In Wasser sehr leicht loslich. Das Glucosamin ist optisch aktiv Die Drehung ist jedoch von der Konzentration sehr abhangig und nimmt bei hoher Konzentration zu. Eine frisch bereitete Losung von Glucosaminchlorhydrat zeigt Mutirotation. Von einem Anfangswert von ca $+100°$ geht $[\alpha]_D$ auf etwa $+74°$ zuruck (5%ige Losung).

Zum Nachweis von Glucosamin kann man dieses durch Salpetersaure in Isozuckersaure überfuhren, deren Cinchoninsalz bei 208° schmilzt (Neuberg und Wolf) Ein charakteristisches Derivat des Glucosamins, das sich für Auffindung kleiner Glucosaminmengen ebenfalls sehr geeignet erwies, ist α-Tetraoxybutyl-γ-Phenyl-μ-hydroxyimidazol





welches sich aus der Phenylisocyanatverbindung des Glucosamins bei einstundigem Kochen mit 20%iger Essigsaure bildet (Steudel)

Das Lycoperdin (vgl S 102) ist außer in Lycoperdon auch als Bestandteil anderer Pilzarten aufgefunden worden (Kotake, Sera) Zu seiner Darstellung wird die Pilzsubstanz mit verdünnter Schwefelsaure gekocht, worauf sich das Lycoperdin mit Phosphorwolframsaure abscheiden laßt, und zwar werden zwei, wahrscheinlich stereoisomere Verbindungen, α- und β-Lycoperdin, erhalten. Bei der Hydrolyse mit konzentrierter Salzsäure entsteht Glucosamin und Ameisensaure.

Die Reaktionen des Lycoperdins weisen der Verbindung eine Mittelstellung zwischen Polypeptiden und Polysacchariden an. Die Bildung von 90% Glucosamin und 14% Ameisensaure deutet darauf hin, daß in einem Molekül 2 Glucosaminkomplexe und noch eine Gruppe, welche 1 Molekül Ameisensäure zu liefern imstande ist, vorhanden sind Die Biuretreaktion beweist, daß im Lycoperdin zwei $CH \cdot NH_2$-Gruppen auftreten, die direkt oder nur durch ein Kohlenstoffatom miteinander verknupft sind Es ist anzunehmen, daß die Aminogruppen nicht substituiert sind, da 1 Molekul H_2SO_4 oder 2 Molekule HCl beständige Verbindungen geben und die Lycoperdinsalze in waßriger Losung mit großer Leichtigkeit mit $NaNO_2$ unter Abspaltung von Stickstoff reagieren. Auf diese Tatsachen grundet sich die S 102 angegebene Konstitutionsformel.

Die der Glucose analoge Konstitution und Konfiguration des Glucosamins und der Glucose ahnlichen Eigenschaften lassen a priori ein analoges physiologisches Verhalten erwarten Diese Erwartung hat sich nun durchaus nicht bestatigt Weder freies Glucosamin noch das salzsaure Salz werden durch Hefe angegriffen Auch der aus Glucosamin mittels salpetrige Saure darstellbare Zucker ist nicht vergarbar Im Saugetierorganismus verhalt es sich vom Traubenzucker gleichfalls verschieden Glykogen scheint nicht oder nur zum geringen Teil gebildet zu werden, wenn man Glucosamin per os oder subkutan verabreicht (Cathcart, Fabian). Nach Eingabe von 15 g in den Magen wurden 26% des salzsauren Glucosamins im Harn wieder ausgeschieden Kaninchen, welche durch Hungern glykogenarm gemacht waren, zeigten nach Verabreichung von Glucosamin keinen Glykogenansatz Wird das Glucosamin in acylierter Form verfuttert, also so, daß die NH_2-Gruppe amidartig mit einem Saurerest verkettet ist, so wird es nach den von Forschbach ausgefuhrten Versuchen am pankreasdiabetischen Hunde ohne intermediäre Bildung von Glucose verbrannt.

Bakterien (Typhus, Paratyphus) vermögen jedoch das Glucosamin als Kohlenhydratquelle zu verwerten, in den meisten Fallen aber nur, wenn die Aminogruppe frei liegt Bei der Einwirkung eines Bakteriums von der Art des der Subtilisgruppe angehorenden Bac. tenuis bildet d-Glucosamin Propionsaure und Milchsäure, die als Silber- bezw. Zinksalze isoliert werden konnten (Abderhalden und Fodor) Die Faulnis geschah derart, daß 30 g Glucosaminchlorhydrat mit 2,5 g Pepton Witte, 5,0 g Traubenzucker und Spuren von Natriumphosphat und Magnesiumsulfat gelöst, mit Soda alkalinisiert und nach Impfung mit einer faulenden Pankreasflocke 30 Tage bei 37° belassen wurden. Acetylglucosamin wird nicht angegriffen (Meyer) Offenbar findet zuerst eine Desamidierung statt, worauf der Zerfall in zwei C_3-Ketten, wahrscheinlich ohne intermediare Bildung von Glucose erfolgt.

Ob die von Pringsheim an der Glucosaminsaure beobachtete Spaltbarkeit in eine 2-gliedrige stickstoffhaltige Kohlenstoffkette (Betain) und eine 4-gliedrige stickstofffreie Tetrose auch fur das Glucosamin und seine Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel Bedeutung hat, ist nicht erwiesen

III Gruppe

Die Neuringruppe.

Das Neurin $CH_2 = CH \cdot N(CH_3)_3$, welches diese Gruppe kenn-

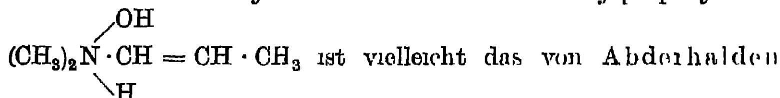


zeichnet, ist das einzige in der Natur auftretende acyclische Amin mit ungesattigter Kohlenstoffkette Da das Neurin dem Cholin in genetischer und pharmakologischer Hinsicht verwandt ist, sind eine Reihe ahnlicher quaternarer Ammoniumbasen mit ungesattigten Alkylradikalen dargestellt und untersucht worden.

Die dem Neurin zugrunde liegende primare Base ist das Vinylamin $CH_2 = CH \cdot NH_2$ (Gabriel, Gabriel und Eschenbach) Der von Gabriel unter diesem Namen beschriebene Korper besitzt aber wahrscheinlich nicht diese Konstitution, sondern stellt nach seinem chemischen Verhalten ein cyclisches Imin, das Athylenimin $CH_2—CH_2$ dar (Howard und Mark-



wald) In gleicher Weise ist die als Propylenamin $CH_2 = CH \cdot CH_2 \cdot NH_2$ angesprochene Base als cyclisches Trimethylenimin zu formulieren Ein Alkylenamin und zwar N-Dimethylpropenylamin



$(CH_3)_2N \cdot CH = CH \cdot CH_3$ ist vielleicht das von Abderhalden und Schaumann aus hydrolysierter Hefe isolierte Aschamin $C_5H_{13}NO$ Auch das S 101 beschriebene Sphingosin besitzt nach Levene und Jacobs eine Doppelbindung, doch ist es unentschieden, ob die Doppelbindung nicht einem im Sphingosin enthaltenen partiell hydrierten Ringsystem zugehort. Das aus Harn isolierte Reduktonovain, dem von Kutscher die Formel $(CH_3)_3N$

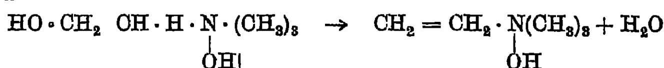


$CH_2 \cdot CH{=}CH \cdot CO_2H$ zugeschrieben wird, ist in seiner Konstitution nur mangelhaft erkannt und wird aus anderen Grunden auf S. 234 behandelt.

Ein primares Amin mit ungesattigter Alkylgruppe ist jedoch mit Sicherheit das Allylamin $CH_2 = CH \cdot CH_2 \; NH_2$, welches vielleicht fur die Bildung des im schwarzen Senf, im Meerrettig, in Allium ursinum enthaltenen Senfols $CH_2 = CH \cdot CH_2 \cdot N{:}CS$ in Betracht zu ziehen ist (vgl S 20 und 42)

Ungesättigte Triamine entstehen bei der erschöpfenden Benzoylierung von Imidazolderivaten (vgl. S. 120), z. B. das 1, 2, 4-Triaminobuten aus β-Imidazolyläthylamin (Windaus und Vogt).

Neurin. Im Gegensatz zum weitverbreiteten Cholin findet sich das Neurin in der Natur nur sehr selten; Liebreich hat das aus Protagon isolierte Cholin Neurin genannt und damit anfänglich eine Verwirrung in die Literatur hineingebracht, so daß verschiedene ältere Autoren öfters von Neurin berichten, während sie Cholin in Händen hatten. Neurin scheint als Baustein im Pflanzen- und Tierreich sicher nicht vorzukommen. In den wenigen Fällen, in denen der Nachweis von Neurin in tierischen Produkten erbracht ist, verdankt es seine Entstehung wahrscheinlich einer sekundären Umwandlung des Cholins, aus welchem es ja durch Wasserabspaltung leicht hervorgehen kann.



$$HO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{OH}{N} \cdot (CH_3)_3 \rightarrow CH_2 = CH_2 \cdot \underset{OH}{N}(CH_3)_3 + H_2O$$

Diese Wasserabspaltung ist allerdings durch chemische Agenzien bis jetzt nicht erzielt worden. Zum Beispiel haben Versuche von Schmidt mittels konzentrierter Schwefelsäure, Phosphorpentoxyd oder $POCl_3$ eine Dehydratation des Cholins zu erreichen, nicht zu dem gewünschten Ziele geführt.

Gewisse Mikroorganismen vermögen aber diese Dehydratation zustande zu bringen. Hierdurch erklärt sich der gelegentliche Nachweis von Neurin in Gehirnextrakten. Normalerweise scheint jedoch Neurin im Gehirn nicht vorzukommen (Gulewitsch). Schmidt vermochte nach 10—14tägiger Einwirkung von Heuinfus auf Cholinlösungen die Bildung von Neurin sowohl chemisch, durch den Nachweis des Platinsalzes, wie auch biologisch, durch die charakteristische Froschherzwirkung zu erbringen. Doch bildet sich Neurin aus Cholin nur bei Gegenwart von bestimmten Mikroorganismen. Wenigstens konnte Rückert nach Einwirkung von Oidium lactis und Vibrio cholerae auf Cholinchlorid kein Neurin in der Nährflüssigkeit nachweisen. Auch Hasebroek fand bei der Fäulnis von Cholin durch Kloakenschlamm kein Neurin (vgl. S. 75). Die Umwandlung von Cholin in Neurin durch Mikroorganismen scheint also nur unter gewissen Bedingungen stattzufinden, oder das Neurin stellt nur

ein unbestandiges Zwischenprodukt dar und wird sehr rasch weiter zersetzt

Um so interessanter ist der Nachweis von Neurin in tierischen Organen oder Korperflussigkeiten. Hier ist vor allem das Vorkommen von Neurin in den Nebennieren (Lohmann) zu erwahnen, zumal die angegebene Methodik, sowie die Verwendung von frischem Versuchsmaterial eine sekundäre Bildung des Neurins aus Cholin ausschließen Kutscher und Lohmann fanden das Neurin auch im normalen Menschenharn (0,17 g Golddoppelsalz aus 10 Litern), während Koch im Harn parathyreoidektomierter Hunde neben anderen Basen (vgl S 167) auch Neurin nachweisen konnte Hingegen ist die von Marino Zuco und Dutto aus dem Harn Addisonkranker nach umstandlichen Verfahren isolierte, als Neurin angesprochene Base, kaum als solches anzuerkennen.

Die Bildung von Neurin erfolgt am einfachsten nach Bode, wenn man das Reaktionsprodukt aus Trimethylamin und Äthylenbromid, das Bromäthyltrimethylammoniumbromhydrat $BrCH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3 \cdot Br$ mit Silberoxyd schuttelt Die gebildete freie Neurinbase wird mit einer Mineralsaure, am besten Brom- oder Chlorwasserstoffsaure neutralisiert, zur Trockne gedampft und das entstandene hygroskopische Salz in absolut alkoholischer Lösung mit Äther zur Krystallisation gebracht.

Das Neurin ist wie das Cholin eine starke Base, welche Ammoniak aus seinen Salzen schon in der Kalte austreibt Schwermetalloxyde werden gelost und die Hitzekoagulation von Fibrin verhindert

Im freien Zustande ist das Neurin in verdunnter waßriger Lösung bestandig, in konzentrierteren spaltet sich jedoch Trimethylamin ab. Die ubrigen Spaltprodukte sind bis jetzt nicht naher untersucht worden Die Gegenwart der Doppelbindung bedingt die Moglichkeit einer Anlagerung von Halogen, Halogenwasserstoffsaure und unterchloriger Saure.

Über die Fallbarkeit des Neurins durch verschiedene Fallungsmittel orientiert folgende von Gulewitsch aufgestellte tabellarische Übersicht

Reagenzien	Makroskopisches Aussehen des Niederschlages und Bedingungen seiner Bildung	Mikroskopische Eigenschaften des Niederschlages	Konzentration der Lösung in %, wobei Niederschlag oder Trübung	
			noch erhalten wird	nicht mehr erhalten wird
Phosphormolybdänsäure	Hellgelber voluminöser Niederschlag bei schwachen Konzentrationen deutlich krystallinisch	sehr kleine Rhomben u. sechsseitige Tafeln, die bisweilen so klein sind, daß sie wie amorphe Körnchen aussehen	$^1/_{500}$ (beim Stehen)	$^1/_{1000}$
Phosphorwolframsäure	Weißer pulv Niederschlag aus verdünnten Lösungen deutlich krystallinisch		$^1/_{2000}$ (bei langem Stehen)	$^1/_{4000}$
Kaliumwismutjodid	Pulv Niederschlag sehr dunkelbraun, fast schwarz	amorph	$^1/_{200}$	$^1/_{500}$
Kaliumcadmiumjodid	Weißer, deutlich krystallinischer Niederschlag im Überschuß vom Fällungsmittel löslich, beim Ansäuern mit HCl unlöslich	Prismen, meistens sehr kurz	$^1/_4$ (nach einigem Stehen)	$^1/_{10}$
Kaliumzinkjodid	Weißer, deutlich krystallinischer Niederschlag im Überschuß vom Fällungsmittel und beim starken Ansäuern mit HCl löslich	Unregelmäßig ausgebildete Tafeln von verschiedenartiger Form und Gruppierung	4	1
Kaliumquecksilberjodid	Gelblicher, pulv Niederschlag aus verdünnten Lösungen, deutlich krystallinisch, in HCl unlöslich	Dünne rhombische Prismen	$^1/_{10}$	$^1/_{25}$

Jodjodkalium	Sehr dunkelbrauner, fast schwarzer, fein pulv Niederschlag	Teils Tröpfchen, teils Tafeln und lange Prismen, aus sehr verdünnten Lösungen scheiden sich ausschließlich sehr schöne lange zugespitzte Nadeln aus	$^{1}/_{2000}$	$^{1}/_{4000}$
Bromwasser	Rotbraune, kleine, ölige Tröpfchen, bilden sich nur beim Überschuß vom Reagens		$^{1}/_{4}$	$^{1}/_{10}$
Quecksilberchlorid (ges wäßr Lsg)	Weißer, deutlich krystallinischer Niederschlag	Kurze und dicke Prismen	$^{1}/_{10}$	$^{1}/_{25}$
Quecksilbercyanat (idem)	Kein Niederschlag			
Goldchlorid (10%ige wäßr. Lsg)	Gelber, käsiger Niederschlag aus verdünnten Lösungen deutlich krystallinisch	Lange Prismen	$^{1}/_{10}$	$^{1}/_{25}$
Platinchlorid (gepulvert)	Orangefarbiger krystallinischer Niederschlag	Kombination von Würfel und Oktaeder	4	1
Gerbsäure	Schmutzigweißer, feinflockiger Niederschlag, leicht löslich im Überschuß vom Fällungsmittel, in Säuren u Alkalien	amorph		
Pikrinsäure (gesättigte wäßr. Lsg)	Gelbe, makroskopisch sichtbare Nädelchen	Nadeln	$^{1}/_{2}$	$^{1}/_{4}$

Zur Isolierung und zum Nachweis von Neurin können fast alle beim Cholin beschriebenen Methoden dienen, da es gegen-

über sämtlichen Reagenzien ein analoges Verhalten zeigt. Dieser Umstand bedingt andererseits, daß man in der Regel vor die Aufgabe gestellt wird, das Neurin vom Cholin abzutrennen. Nach Halliburton soll sich hierfür das Chromat eignen, welches im Gegensatz zum Cholinchromat in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich ist.

Auch die verschiedene Löslichkeit der Platinchloriddoppelsalze in Wasser ist ein Mittel zur Trennung der beiden Basen (Gulewitsch).

Das Platinchloriddoppelsalz $(C_5H_{12}NCl)_2PtCl_4$ bildet sich als gelber käsiger Niederschlag. Dieser krystallisiert aus heißem Wasser in regulären Oktaedern und Würfeln. Schmelzpunkt 195,5—198°, unter starker Zersetzung. Das Neurindoppelsalz ist in Wasser etwa neunmal schwerer löslich als das des Cholins. 100 Teile Wasser lösen bei 20,5° 2,66 Teile Salz.

Andere Autoren trennen das Cholin als schwer lösliches Golddoppelsalz ab und erhalten das Neuringoldchlorid aus der Mutterlauge.

Das Goldchloriddoppelsalz $C_5H_{12}NCl\ AuCl_3$ schmilzt bei 228° bis 232°. 100 Teile Wasser lösen bei 21,5° nur 0,297 Teile Salz. Es bildet sich aus konzentrierter wäßriger Lösung als gelber käsiger Niederschlag, der aus heißem Wasser umkrystallisiert, in gelben langen Nadeln sich ausscheidet. In kaltem Wasser sehr schwer löslich.

Um kleine Cholinmengen qualitativ neben Neurin nachzuweisen, dürfte sich das beim Cholin beschriebene Acetylierungsverfahren von Guggenheim und Löffler eignen. Nur bei Gegenwart von Cholin findet durch die Acetylierung eine Steigerung der Aktivität am überlebenden Darm statt.

Die pharmakologische Wirkung des Neurins wird im allgemeinen als cholinähnlich beschrieben. Doch soll das Neurin etwa 10 mal wirksamer sein.

Böhm verglich am Nervenmuskelpräparat die Curarewirkung des Neurins mit der des Cholins und anderen Ammoniumbasen. Er fand, daß ein Nervmuskelpräparat in einer Lösung von 0,012 % Neurinchlorhydrat maximal vergiftet wird. Von Cholinchlorhydrat bedarf es hierzu einer Lösung von 0,35 %, also einer fast 30 mal so großen Konzentration. Darnach müßte Neurin 20—30 mal so giftig sein wie Cholin. Auch bei intravenöser und subkutaner Injektion tritt die stärkere Wirkung des Neurins zutage. An Katzen wird schon durch Dosen von 0,0001 und darunter eine Gefäßwirkung, die vorzugsweise pressorisch ist, ausgelöst (Pal). Die Wirkung auf das Herz ist wie beim Cholin

schwankend. Nur kleine Gaben machen intravenös oft geringe Depression ohne nachfolgende Steigerung, bei größeren ist die Depression vorübergehend. Subkutan wirkt das Neurin drucksteigernd mit nachfolgenden Schwankungen.

Auch beim Neurin hat man versucht, die pharmakologische Wirkung in Zusammenhang mit seiner chemischen Konstitution zu bringen. Es hat sich dabei ergeben, daß auch bei ihm die Curarewirkung durch seinen Charakter als quaternäre Ammoniumbase bedingt ist und daß Substanzen, die am Stickstoff statt der Methylgruppe andere Radikale tragen, wie z. B. das Tripyridylneurin (Coppola) eine nur quantitativ aber nicht qualitativ verschiedene Wirkung zeigen.

Die gegenüber dem Cholin gesteigerte Aktivität des Neurins wird auf das Vorhandensein der Doppelbindung zurückgeführt. Führt man die Doppelbindung in eine dreifache Bindung über, wie dies z. B. beim Acetylenneurin $CH \equiv C \cdot N(CH_3)_3$ ver-



OH

wirklicht ist, so wird die Toxizität noch mehr erhöht. Schmidt und Meyer berichten über diese Verbindung folgendes:

„An Fröschen ruft die Acetenylbase schon in Mengen von 1 mg starke curareartige Lähmung der motorischen Nerven hervor. Am Herzen beobachtet man, ebenfalls nach Mengen von $1/_2$—2 mg ziemlich rasch eintretende erhebliche Verlangsamung der Schläge von typisch diastolischen (muscarinähnlichen) Charakter der Kontraktionen, doch kommt es nicht zum Stillstande, vielmehr geht die Verlangsamung nach einiger Zeit von selbst wieder vorüber. Die Nervi vagi scheinen dann nicht mehr erregbar zu sein, wohl aber noch die Hemmungsganglien im Herzen, so daß es den Anschein hat, daß die Acetenylbase ähnlich wie Nicotin und Pilocarpin auf die Vagusendigungen im Herzen einwirkt.

An Warmblütern (Katzen, Meerschweinchen) riefen Mengen von 2—10 mg bei subkutaner Injektion keinerlei bemerkbare Erscheinungen hervor. Dagegen erfolgte nach intravenöser Injektion von nur 1 mg an Katzen eine sehr stürmische Reaktion: plötzlicher Stillstand der Respiration und der Herztätigkeit. Es scheint demnach die Base bei ersterer Art der Anwendung durch Umlagerung oder Zersetzung so rasch verändert zu werden, daß sie nicht mehr als solche ins Blut und an die Nervenzentren gelangt, auf welche dieselbe offenbar sehr heftig einwirkt.“

Eine Verlängerung der Alkylenkette bedingt eine Verminderung der Giftigkeit. So ist **Allylneurin** $(CH_3)_3N(OH) \cdot CH_2 \cdot CH = CH_2$ relativ wenig giftig. Die Wirkungen sowohl des **Dimethylneurins** (Isocrotyltrimethylammoniumchlorid) $(CH_3)_3N(OH) \cdot CH = C\langle{}^{CH_3}_{CH_3}$ als auch die des **Trimethylneurins** (Valeryltrimethylammoniumchlorid) $(CH_3)_3N(OH) \cdot C(CH_3) = C\langle{}^{CH_3}_{CH_3}$ sind denen des Allyltrimethylammoniumchlorids gleichartig. Alle drei Verbindungen verursachen infolge autonomer Reizung (Muscarinwirkung) eine starke Erregung der Drüsensekretion (Speichel-, Tränenfluß, Schweißausbruch etc.) und gleichzeitig eine mehr oder minder starke Lähmung der Nervenverbindungen in den quergestreiften Muskeln, welch letztere durch Aufheben der Atmung den Tod des Versuchstieres veranlassen kann. Die Muscarinwirkung tritt gegenüber der Curarewirkung in den Hintergrund und zeigt sich vorzugsweise an Fröschen (**Jordan**). Andere Kaltblüter erweisen sich in dieser Hinsicht resistenter. Die letale Dosis des Trimethylneurins (**Valearin**) beträgt für Kaninchen 15 mg. An Hunden bewirkt dieselbe Dosis heftige Symptome, jedoch keinen Exitus. Katzen erholen sich in der Regel nach 8—10 mg. Völliger Stillstand konnte am Katzenherzen selbst bei Dosen von 20—30 mg nicht erzielt werden (**Jordan**). Auch nach **Schmidt** bleiben die Kreislaufsorgane fast ganz unbeeinflußt bis auf eine geringe, nur bei Fröschen deutlich ausgesprochene Verlangsamung der Herzschläge. An der glatten Muskulatur des Magens, Darms und an der Regenbogenhaut im Auge zeigten sich ebenfalls keine merklichen Wirkungen. Quantitativ ergeben sich bei den drei Basen nicht unerhebliche Unterschiede, die sich namentlich in dem Grade der curareartigen Lähmung, weniger stark, wenn auch in gleichem Sinne, in betreff der Sekretionssteigerung erkennen lassen. Am heftigsten wirkend zeigt sich die Valerylbase, schon 0,01 g genügt, um einen Frosch in ca. 15 Minuten völlig und dauernd zu lähmen, durch 0,02 g (subkutan beigebracht) wird ein mittelgroßes Meerschweinchen in 3—5 Minuten getötet. Etwas, wenn auch nicht viel, schwächer wirkt die Allylbase, während die in der homo-

logen Reihe in der Mitte stehende Isocrotylbase auffallenderweise erheblich mildere Wirkung besitzt; abgesehen von der Erregung der Sekretion zeigt ein Kaninchen (von 1500 g) nach subkutaner Injektion von 0,05 g der Base noch gar keine Lähmung, ebensowenig ein Meerschweinchen nach 0,02 g, eine Taube nach 0,025 g; auch bei Fröschen ließ sich nach Injektion von 2 cg keine Lähmung konstatieren, sogar die intravenöse Applikation von 15 cg rief bei einem Kaninchen von 1400 g nur eine sehr unvollständige Paralyse der Skelettmuskeln und des Zwerchfells hervor. Die Tatsache, daß das Trimethylneurin giftiger ist als Dimethylneurin beweist, daß nicht nur die Länge der Seitenkette, sondern auch die Konstitution maßgebend für die Wirksamkeit einer Base dieser Reihe ist.

Vinylamin $CH_2—CH_2$ (Gabriel, Howard und Marckwald).



NH

Die freie Base siedet bei 55—56° bei 756 mm Druck, spezifisches Gewicht 0,8321 bei 18°. Die wäßrige Lösung der Vinylaminbase riecht stark ammoniakalisch und ist mit Wasser mischbar. Sie ist eine starke Base und ziemlich unbeständig.

Auch die Salze verändern sich beim Erwärmen. Es entstehen dabei Polymerisationsprodukte von der Formel $C_4H_{12}N_2O$.

Vinylamin ist sehr giftig. Am Meerschweinchen wirken 0,03 g pro Kilogramm tödlich innerhalb 10 Stunden, nach Gaben von 0,015 g innerhalb 24 Stunden (Gabriel). Da die Giftigkeit des Präparates zu groß ist, um solche Dosen einzugeben, die ein Studium der evtl. Zwischenprodukte erlaubt hätten, verabreichte Luzatto an Kaninchen, Hunden, Tauben und Fischen solche Derivate des Vinylamins, die als intermediäre Abbauprodukte desselben in Betracht kommen, nämlich Diaminoäthyläther $(H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2)_2O$, Bromäthylamin und Chloräthylamin. Diaminoäthyläther erwies sich nur für den Frosch giftig, das Kaninchen vertrug noch relativ große Dosen, ohne daß das Vergiftungsbild des Vinylamins auftrat. Die Giftwirkung des letzteren ist also auf jeden Fall nicht an die Bildung von Diaminoäthyläther gebunden. Ob es aber nach Entfaltung seiner Toxizität in dieses umgewandelt wird, läßt sich nicht entscheiden, da Diaminoäthyläther im Organismus anscheinend weitgehend abgebaut wird. Diaminodiäthylsulfid $(H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2)_2S$ verhält sich völlig analog wie Diaminoäthyläther.

Bromäthylamin und Chloräthylamin wirken gleich wie Vinylamin. Sie werden im Organismus offenbar in dieses umgewandelt. Versuche, durch chronische Verabreichung kleiner Dosen von Vinylamin eine Gewöhnung an dieses Gift herbeizuführen, waren erfolglos.

Trimethylenimin $CH_2\left\langle{}^{CH_2}_{CH_2}\right\rangle NH$. Das Trimethylenimin ist wie das Vinylamin sehr giftig, 0,01 g des salzsauren Salzes pro Kilogramm Körpergewicht tötet eine 40 kg schwere Ziege, für Hunde ist die Dosis letalis 0,03 g, für Kaninchen 0,04 g, für Mäuse 0,05 g pro Kilogramm Körpergewicht. Die Giftwirkung erstreckt sich namentlich auf den Papillarteil der Niere, dieser ist bei frischen akuten Fällen von Blut infiltriert, während er bei längerer Versuchsdauer resp. Anwendung kleinerer Dosen eine weiße abgestorbene Masse bildet.

Allylamin $CH_2 = CH \cdot CH_2 \cdot NH_2$ bildet sich aus Allylsenföl beim Kochen mit der 4-fachen Menge 20%iger Salzsäure (5 Stunden). Die Base siedet bei 56—56,5° bei 756,2 mm Druck. Spez. Gew. 0,7688 bei 15°. Riecht stark ammoniakalisch und reizt zu Tränen. Mit Wasser in allen Verhältnissen mischbar. Es lagert Brom, Jod und Chlor an die Doppelbindung an (Gabriel und Eschenbach).

Allylsenföl $CH_2 = CH \cdot CH_2 \cdot N : CS$. Es findet sich im Samen des schwarzen Senfs als Sinigrin $C_{10}H_{16}O_9NS_2K$, in welchem außer dem Allylsenföl noch Traubenzucker und Kaliumbisulfat enthalten sind. Das Glucosid spaltet sich unter der Einwirkung eines im Samen enthaltenen Fermentes, dem Myrrhosin, in seine Bestandteile (Gadamer). Synthetisch stellt man das Allylsenföl durch Umsetzung von Allyljodid mit Kaliumrhodanid dar, wobei sich das primär entstehende Allylrhodanid $CH_2 = CH \cdot CH_2 \cdot C \cdot N . S$ in das Allylthiocyanat umlagert. Es ist ein farbloses Öl und besitzt einen stechenden, zu Tränen reizenden Geruch. Siedepunkt 150°. Spez. Gew. 1,010 bei 17°. Das Senföl bewirkt, auf die Haut gebracht, starke lokale Affektionen. Diese Eigenschaft wird therapeutisch verwertet, sei es in Form von Senfpflastern, wobei es seine Wirkung langsam entfaltet oder in Form von Senfspiritus. Ein Derivat des Senföls ist das Thiosinamin, der Allylthioharnstoff. Eine Kombination des Thiosinamins mit Natriumsalicylat, das Fibrolysin, soll nach subkutaner Injektion eine lösende Wirkung auf narbiges Bindegewebe entfalten.

Im Brassica napus findet sich ein Senföl, wahrscheinlich Crotylsenföl CH_3 CH CH_2 $CH_2 \cdot N:CS$ Siedepunkt 174°. Spez Gew 0,993

Das Aschamin wurde aus den Spaltprodukten der mit 10%iger Schwefelsäure hydrolysierten Hefe isoliert Zur Abtrennung wurde die Schwefelsäure aus dem Hydrolysat mit Baryt entfernt, zur Trockne verdampft, mit Alkohol aufgenommen und die alkoholische Losung mit Aceton gefällt Aus dem Filtrat der Acetonfällung wurde die Base durch alkoholische Sublimatlösung abgeschieden Andere in den Sublimatniederschlag gehende Basen ließen sich aus wäßriger Losung durch eine Fällung mit Quecksilbersulfat abtrennen Das aus der Quecksilberverbindung dargestellte Chlorhydrat hat die Zusammensetzung C_5H_{14} ONCl + H_2O Es bildet hygroskopische Nadeln und entwickelt beim Erhitzen nach Trimethylamin riechende alkalische Dämpfe Mit den Alkaloidreagenzien entstehen Niederschläge Permanganat und Bromwasser werden entfärbt. Pikrat, Nadeln, schmilzt bei 231° unter Zersetzung Chloroplatinat schmilzt unter Zersetzung bei 201° Bei polyneuritiskranken Tauben bewirkt intramuskuläre Injektion von 0,02—0,08 g von Aschaminchlorhydrat das Auftreten von Streckkrämpfen Kurative Effekte ließen sich nicht beobachten Gesunde Tauben vertragen die Injektion derselben Menge ohne merkliche Symptome.

IV Gruppe

Die Diamine.

Die Zahl der naturlich vorkommenden Diamine ist eine sehr beschrankte. Außer den von Brieger bei der Faulnis von Fleisch aufgefundenen Tetra- und Pentamethylendiamin ist hochstens das Hexamethylendiamin (Garcia) als weiterer Vertreter dieser Korperklasse zu erwähnen

Hexamethylendiamin wurde bei der Fäulnis von Pferdefleisch neben Penta- und Tetramethylendiamin als Benzoylverbindung isoliert. Diese sowie das Platindoppelsalz unterscheiden sich von den entsprechenden Verbindungen des Kadaverins Ackermann hält es aber für möglich, daß ein verunreinigtes Penta- oder Tetramethylendiamin vorlag. Das von v. Braun synthetisch dargestellte Hexamethylendiamin stimmt mit der Verbindung Garcias nicht überein.

Auch die mit dem Kadaverin isomeren Fäulnisbasen Gerontin, Saprin und Neuridin sind trotz festgestellter Unterschiede nach Ackermann möglicherweise mit dem Pentamethylendiamin identisch.

Gerontin findet sich in den Leberzellen alter Hunde (Grandis) Es bildet eine dickflüssige alkalische Masse, die bei längerem Stehen verharzt. Das Chlorhydrat bildet kleine, rechteckige Prismen, das Chloroplatinat dicke nadelförmige Krystalle

Sapin aus gefaulten menschlichen Organen (Brieger) besitzt im Gegensatz zum Kadaverin ein in Wasser sehr leicht lösliches Platindoppelsalz, welches parallel aggregierte, spießige Krystalloide bildet Mit Goldchlorid entsteht kein Doppelsalz

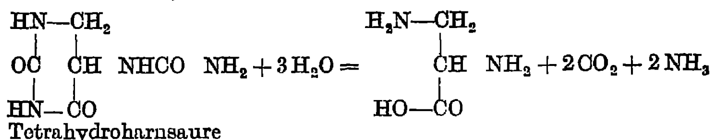
Neuridin soll bei der Fäulnis von Fleisch, namentlich in den ersten 6—8 Tagen auftreten, während bei länger dauernden Zersetzungen nur Kadaverin aufzufinden ist (Brieger) Die Base ist unangenehm riechend, gelatinös, leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther, zerfällt beim Kochen mit Natronlauge in Di- und Trimethylamin Die Isonitrilreaktion ist negativ Das Chlorhydrat, Nadeln, ist unlöslich in absolutem Alkohol, Äther und Amylalkohol, das Pikrat ist wenig löslich in Wasser. Bräunt sich bei 230° und verkohlt bei 250° Das Chloraurat ist in Wasser schwer löslich, das Chloroplatinat, Nadeln, ist löslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol.

Dies hängt mit dem Umstand zusammen, daß die Möglichkeit für die Entstehung von Diaminen durch die Zahl der im Eiweiß vorhandenen Diaminosäuren begrenzt ist Außer Lysin, der α-ε-Diaminocapronsäure $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$ und dem Arginin, bezw. seinem Spaltungsprodukt, Ornithin $H_2N \cdot CH_2 \; CH_2 \cdot CH_2CH(NH_2)COOH$, ist bis jetzt nur die Diaminotrioxydodecansäure mit einiger Sicherheit nachgewiesen worden (E Fischer und Abderhalden), deren Decarboxylierungsprodukt, ein Trioxydekamethylendiamin ist nicht bekannt. Barger vermutet, daß die von Ackermann aus faulem Pankreas isolierte Base Putrin möglicherweise diesem Amin entsprechen kann.

Putrin $C_{11}H_{26}N_2O_3$ findet sich unter den mit alkoholischer Sublimatlösung fällbaren Basen in der Lysinfraktion Das Goldsalz bildet harte, dunkelorangefarbene Krystallkrusten, die bei 109—110° schmelzen Seine Cadmiumverbindung ist in Alkohol leicht löslich, was die Trennung von dem ebenfalls vorhandenen Marcitin (vgl. S 174) ermöglicht.

Zwar wurden in großer Zahl Diaminomonocarbonsäuren und -dicarbonsäuren synthetisiert, ohne sie aber unter den Naturprodukten vertreten zu finden. Allerdings haben sich bei den Untersuchungen der verschiedenen Proteine mehrfach Anhaltspunkte für das Vorhandensein anderer Diaminosäuren ergeben. Für das Auftreten eines Lysinhomologen unter den Spaltprodukten des Ricinussameneiweißes sprechen Beobachtungen von Winterstein. Auch das Vorkommen anderer Guanidoaminosäuren neben dem Arginin ist nicht unwahrscheinlich, da in einzelnen Eiweißkörpern, die direkt oder indirekt bestimmten Guanidinkomplexe einen höheren Wert ergeben, als dem in ihnen enthaltenen Arginin entspricht (vgl z B Kossel und Weiß, Otori)

Die Diaminopropionsäure ist durch Aufspaltung eines Reduktionsproduktes der Harnsäure, der Tetrahydroharnsäure, beim Erhitzen mit Barythydrat und Wasser erhalten worden (Tafel und Frankland)



In ähnlicher Weise entstehen N-Methylderivate der Diaminopropionsäure aus Desoxytheobromin und Desoxykaffein; doch sind weder die Diaminopropionsäure und ihr Decarboxylierungsprodukt, das Äthylendiamin, noch deren Homologe in der Natur in freiem Zustande nachgewiesen worden.

Eine Base gleicher elementarer Zusammensetzung wie das Athylendiamin ist das von Brieger beschriebene unbekannte Amin $C_2H_8N_2$, welches aus faulem Leim erhalten worden ist; dessen Identität mit Athylendiamin ist jedoch nicht festgestellt Das von Schreiner aus Sperma isolierte Spermin der Zusammensetzung C_2H_5N ist von Ladenburg und Abel in Beziehung zum Äthylendiamin gebracht worden, indem diese Forscher aussprachen, daß das Spermin identisch sei mit dem Umwandlungsprodukt des Äthylendiamins, dem Piperacin $C_4H_{10}N_2$ Diese Identität ist jedoch noch nicht erwiesen und die Konstitution des Spermins bis heute noch nicht aufgeklärt.

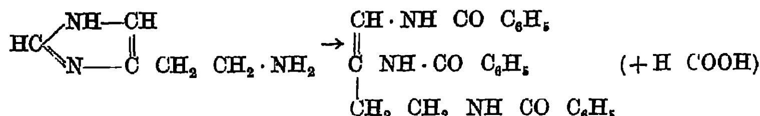
Das Spermin C_2H_5N wurde von Schreiner aus frischem menschlichem Samen isoliert Es findet sich darin in Form seines krystallisierten Phosphats Das Phosphat, auch als Schreinersche Krystalle bezeichnet, scheidet sich auch aus dem zum Konservieren sperminhaltiger anatomischer Präparate verwendeten Alkohol ab und war bereits vorher von Charcot beobachtet und nach diesem als Charcotsche bezw Charcot-Leidensche Krystalle bezeichnet worden Das freie Spermin erscheint krystallinisch, reagiert stark alkalisch und ist in Alkohol löslich, in Äther dagegen unlöslich Aus der Luft zieht es Kohlensäure und Wasser an. In der wäßrigen Lösung erzeugen Tannin, Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure Fällungen

Das Chlorhydrat $C_2H_5N \cdot HCl$ bildet in Wasser äußerst leicht lösliche, in Alkohol und Äther fast unlösliche Prismen. Das Phosphat $(C_2H_5N)_2H_3PO_4 + 3\,H_2O$ krystallisiert in Prismen oder Nadeln Es ist in Alkohol, Äther, Chloroform und Kochsalzlösungen unlöslich und nur wenig löslich in heißem, etwas mehr in siedendem Wasser. Säuren und Alkalien lösen es dagegen leicht Die Krystalle färben sich gegen 100° gelb und schmelzen unter Zersetzung bei 170°. Das Chloraurat $C_2H_5N \cdot HCl \cdot AuCl_3$

krystallisiert in goldgelben, in Wasser, Alkohol und Äther löslichen Tafeln — Wismutjodidverbindung lange spitze, federbartartig angeordnete, orangefarbene Nädelchen.

Sehr wenig begründet ist auch die Vermutung, daß Vidin eine aus pflanzlichen Phosphatiden isolierte Base $C_9H_{26}N_2O_2$ die Hexamethylverbindung eines Trimethylendiamins darstellt (Njegowan). Das Trimethylendiamin selbst stimmt in der elementaren Zusammensetzung überein mit einer von Brieger isolierten Fäulnisbase $C_3H_{10}N_2$ oder $C_3H_8N_2$. Diese ließ sich nach 6wöchentlicher Züchtung von Kommabazillen auf Rindfleischbrei aus der Kulturflüssigkeit nach dem Sublimatverfahren isolieren Die Base fand sich mit Cadaverin und Kreatinin im Sublimatniederschlag

Zu Polyaminoverbindungen wurde man schließlich auch von den im Abschnitt VI beschriebenen Imidazolderivaten gelangen, welche bei der erschöpfenden Benzoylierung oder Alkylierung Triaminoverbindungen ungesättigter Kohlenwasserstoffe liefern, z. B. Imidazolyläthylamin, das Triaminobuten nach folgender Gleichung



(Windaus und Vogt)

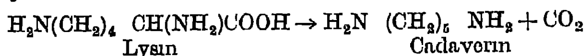
Wiewohl also das Tetramethylendiamin und das Pentamethylendiamin und deren Derivate die einzigen natürlichen Vertreter dieser Körperklasse geblieben sind, so haben sich doch unsere Kenntnisse über die biologische Bedeutung dieser Verbindungen erheblich erweitert Man hat nicht nur den engen Zusammenhang zwischen den Diaminen und deren Muttersubstanzen — dem Lysin und dem Ornithin bezw. Arginin — genau erkannt, sondern auch manche Beziehungen aufgefunden, welche die Diamine mit cyclischen Stickstoffverbindungen und dadurch mit den einfachsten Alkaloiden verketten.

Putrescin und Cadaverin.

Die beiden Basen wurden zuerst von Brieger bei der Fleischfäulnis entdeckt und sind seitdem wiederholt unter den bakteriellen Zersetzungsprodukten des Eiweißes aufgefunden

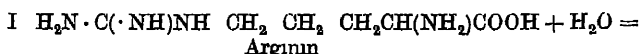
worden. Ihre Entstehung erklärte sich durch die Arbeiten von Ellinger und Ackermann, welche ihre Bildung bei der Fäulnis von Ornithin, Lysin und Arginin nachwiesen.

Alle Eiweißarten, welche Lysin enthalten, sind imstande, bei der Fäulnis unter geeigneten Bedingungen Pentamethylendiamin zu liefern, indem unter der Einwirkung der Bakterien offenbar zuerst Lysin entsteht, das nachträglich decarboxyliert wird.

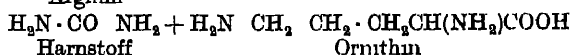


$$\underset{\text{Lysin}}{H_2N(CH_2)_4 \cdot CH(NH_2)COOH} \rightarrow \underset{\text{Cadaverin}}{H_2N \cdot (CH_2)_5 \cdot NH_2} + CO_2$$

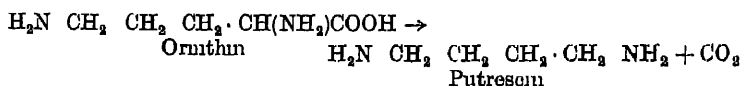
Lysinfreies Eiweiß, Zein oder lysinarmes Gliadin, liefern nie Cadaverin (Ackermann). Da Ornithin als Eiweißbaustein nicht vorkommt, kann nur das Arginin als Muttersubstanz für das bei der Eiweißfäulnis entstehende Tetramethylendiamin in Betracht kommen. Arginin wird nach seiner Loslösung aus dem Eiweißmolekül wohl zuerst unter der Einwirkung einer in den Bakterien enthaltenen Arginase in Ornithin und Harnstoff zerlegt, worauf die Decarboxylierung erfolgt. Allerdings ist es auch möglich, daß das Arginin mit dem intakten Guanidinkomplex zuerst decarboxyliert wird, wobei sich das Agmatin bildet. Dieses würde dann nachträglich durch eine Arginase zerlegt werden. Die beiden Möglichkeiten der Putrescinbildung seien durch die nachfolgenden Gleichungen illustriert:



$$\text{I} \quad \underset{\text{Arginin}}{H_2N \cdot C(\cdot NH)NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2CH(NH_2)COOH} + H_2O =$$



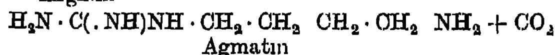
$$\underset{\text{Harnstoff}}{H_2N \cdot CO \cdot NH_2} + \underset{\text{Ornithin}}{H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2CH(NH_2)COOH}$$



$$\underset{\text{Ornithin}}{H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH} \rightarrow \underset{\text{Putrescin}}{H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2} + CO_2$$



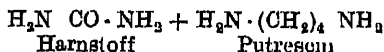
$$\text{II} \quad \underset{\text{Arginin}}{H_2N \cdot C(\cdot NH)NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH} \rightarrow$$



$$\underset{\text{Agmatin}}{H_2N \cdot C(\cdot NH)NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2} + CO_2$$



$$\underset{\text{Agmatin}}{H_2N \cdot C(\cdot NH) \cdot (CH_2)_4 \cdot NH_2} + H_2O =$$



$$\underset{\text{Harnstoff}}{H_2N \cdot CO \cdot NH_2} + \underset{\text{Putrescin}}{H_2N \cdot (CH_2)_4 \cdot NH_2}$$

Das Vermögen aus den Diaminosäuren durch Decarboxylierung Diamine zu bilden, ist allem Anschein nach eine, verschiedenen Bakterienarten zukommende Eigenschaft. Die ubiquitären Fäulnis-

erreger, die etwa mit einer faulenden Pankreasflocke übertragen werden oder bei der spontanen Fäulnis von Eiweißmaterial sich entwickeln, liefern nach 3—4 Tagen eine maximale Ausbeute an Diaminen. Die Verhältnisse sind offenbar verschieden, je nachdem ein gemischtes Material, Fischfleisch (Brieger), menschliche Leichen (Brieger), Pferdefleisch (Garcia, Brieger) oder reines Ornithin, Lysin oder Arginin (Ellinger, Ackermann) der Fäulnis unterliegen. Nach Garcia beginnt die Diaminbildung schon nach 24 Stunden in nachweisbarer Menge. Zutritt von Luft wirkt günstig. Durch Luftabschluß kann die Diaminbildung hintangehalten werden. Zusatz von Kohlenhydraten verringert die Ausbeute ebenfalls. Etwas abweichend hiervon sind die Beobachtungen von Ellinger und Ackermann. Ersterer erhielt sowohl bei der Lysin- wie bei der Ornithinfäulnis unter anaeroben Bedingungen die besten Resultate (25—30% der verwendeten Diaminosäuren) und Ackermann konnte aus Arginin nur bei Zusatz von Glucose (5 g auf 1 l) oder bei Vorhandensein anderer Eiweißbausteine eine nennenswerte Diaminmenge gewinnen. Diese Unterschiede rühren natürlich großenteils von der Unsicherheit her, die Versuchen mit Mischkulturen stets anhaften, sogar wenn das Substrat, wie in den Versuchen von Ellinger und Ackermann ein einheitliches ist.

Als mehr oder weniger charakteristisches Merkmal ist die Diaminbildung für die Kulturen von Tetanus und Cholerabazillen und für den Finkler-Priorschen Vibrio angegeben worden (Brieger). Der auffallende Geruch von Cholerastühlen soll dem Pentamethylendiamin zuzuschreiben sein. Auch die bei der Cystinurie im Kot und im Harn der Kranken beobachtete Diaminbildung ist, eine Zeitlang wenigstens, als spezifische Darmmykose betrachtet worden (v. Udransky und Baumann). Bei dieser seltenen Stoffwechselerkrankung werden neben Cystin in wechselnden Mengen Diamine im Harn ausgeschieden, im Maximum konnten 0,2—0,4 g der Benzoylprodukte aus dem Tagesharn gewonnen werden, und zwar mehr Penta- als Tetramethylendiamin. Im Darm fanden sich dieselben Basen, jedoch in umgekehrtem Verhältnis. Die Diaminurie ist dagegen schon an demselben Cystinuriker eine sehr schwankende Erscheinung (Bödtker), weit mehr noch variieren die Verhältnisse, wenn man die verschiedenen in der Literatur beschriebenen Cystinuriefälle betrachtet. Während bei einzelnen Kranken überhaupt keine Diaminausscheidung be-

obachtet werden konnte (Abderhalden), ließen sich bei anderen Diamine im Harn dann feststellen, wenn Lysin und Arginin per os verabreicht wurde (Loewy und Neuberg, Garrod und Hurtley) Ob es sich hierbei um einen im Darm sich abspielenden Faulnisvorgang handelt, oder ob die Diaminbildung im Organismus des Cystinurikers erfolgt, ließ sich nicht entscheiden, da die Aminosauren nicht parenteral verabreicht werden konnten Auf jeden Fall ließ sich feststellen, daß die Ausscheidung der Diamine ebenso wie die des Cystins beim Cystinuriker auf einem allgemeinen Darniederliegen der oxydativen Fahigkeiten des Organismus beruht Auch andere Aminosäuren, Tyrosin, Leucin, Asparaginsaure, welche von gesunden Menschen glatt verbrannt werden, fanden sich, wenn sie der Nahrung des Cystinurikers zugelegt wurden zum Teil unverandert im Harn wieder (Abderhalden und Schittenhelm)

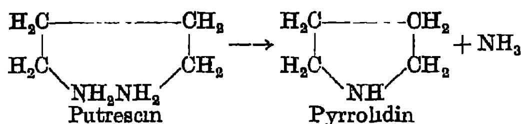
Im Harn des normalen Menschen sind Diamine hochstens in ganz geringen Mengen vorhanden Dabrowsky fand Spuren von Cadaverin bei Verarbeitung von ca 100 l normalem Harn In einem Falle von perniticoser Anamie isolierte Hunter bei Verarbeitung großer Harnmengen ein geringes Quantum von Diaminen Bei zwei Patienten mit malariaahnlichen Syptomen fand Roos kleine Mengen von Cadaverin und Putrescin im Kot Bei anderen Malariaerkrankungen ließen sich im Darminhalt keine Diamine feststellen Im Kot von normalen Personen, sowie bei verschiedenen Krankheiten (Tuberkulose, Darmverschluß) konnten keine Diamine nachgewiesen werden (von Udransky und Baumann)

Daß auch relativ harmlose Mikroorganismen Lysin und Ornithin unter Bildung von Penta- und Tetramethylendiamin zu verandern vermogen, beweist das häufig beobachtete Auftreten dieser Basen in verschiedenen Kasearten Pilze vermogen ebenfalls Diamine zu bilden Das Vorkommen von Tetra- und Pentamethylendiamin im Mutterkorn ist von Rielander festgestellt worden. Küng fand Putrescin unter den basischen Extraktivstoffen von frischem Fliegenpilz (Amanita muscaria), Reuter Tetramethylendiamin im Autolysat von Boletus edulis, Schenk Tetramethylendiamin in der frischen Bierhefe Aber auch hohere Pflanzen sind zur Diaminbildung befähigt, dafür spricht das Auftreten von Putrescin in Datura (Ciamician und Ravenna) und die Feststellung von Willstätter und Heubner, die eine aus Hyoscyamus muticus

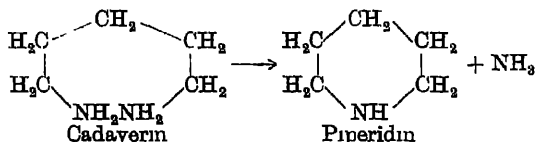
isolierte Base als Tetramethylputrescin erkannten. In den Keimpflanzen von Lupinus albus, Soja hispida, Pisum sativum und Cucurbita Pepo konnten weder Putrescin noch Cadaverin aufgefunden werden.

Es ist unentschieden geblieben, ob der tierische Organismus zur Diaminbildung befähigt ist. Die bei Cystinurie auftretende Diaminausscheidung läßt diese Frage unbeantwortet, weil die Möglichkeit der bakteriellen Entstehung im Darm vorwaltet. Auch das Auftreten von Putrescin und Cadaverin bei der langdauernden Selbstverdauung von Magen (Lawrow) und von Pankreas (Werigo, Emmerson), bei der peptischen Verdauung von Ovalbumin (Langstein) schließt die Mitwirkung bakterieller Kräfte nicht aus (Kutscher, Lohmann). Wenn somit die Bildung von Diaminen durch tierische Fermente keineswegs gesichert ist, so berechtigen doch alle diese vereinzelten Beobachtungen zur Erwartung, daß es gelingen wird, unter geeigneten Bedingungen bei einer experimentellen oder pathologischen Stoffwechselstörung die Diamine als Produkte des intermediären Zellumsatzes nachzuweisen.

Die Diamine lassen sich durch einfache Reaktionen in heterocyclische Verbindungen überführen, und zwar das Putrescin in das Pyrrolidin



das Pentamethylendiamin in das Piperidin



Diese cyclischen Stickstoffderivate sind nicht bloß die in einer Reihe wichtiger Alkaloide (Coca- und Tropaalkaloide, Nicotin) enthaltenen Ringsysteme, sondern sie treten auch selbst in einigen Pflanzen als einfachste Alkaloide auf (vgl. S. 223). Der Übergang von Diaminen in Pyrrolidin- und Piperidinderivate vollzieht sich in vitro zwar erst bei höheren Temperaturen. Es ist aber trotzdem keine zu weitgehende Forderung, wenn den fermentativen

Kraften der Pflanzenzelle eine solche Ringschließung zugemutet wird. Man braucht ja nur anzunehmen, daß eine der beiden Aminogruppen in eine Alkoholgruppe verwandelt wird, um in den entstehenden Alkanolaminen, dem Oxybutylamin $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ und Oxyamylamin $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ zu Substanzen zu gelangen, die bereits unter gewohnlichen Bedingungen sich zu heterocyclischen Ringen anhydrisieren Der innige Zusammenhang zwischen Eiweißkorper und Alkaloiden, der sich noch wiederholt zeigen wird, ist zuerst von Pictet hervorgehoben und zu einer wohl begrundeten Theorie uber die Entstehung und Bedeutung der Alkaloide ausgebaut worden.

Zur Synthese des Putrescins kann man entweder nach Ladenburg das aus Äthylenbromid durch Kochen mit Cyankali in alkoholischer Losung leicht darstellbare Äthylencyanid NC $CH_2 \cdot CH_2 \cdot CN$ mittels Natrium und Alkohol reduzieren, oder man verwandelt nach Willstatter und Heubner das Pyrrol $\begin{matrix} CH=CH \\ | \\ CH=CH \end{matrix}\!\!>\!NH$ in das Succindialdoxim $HO \cdot N = CH$ $CH_2 \cdot$ $CH_2 \cdot CH = N$ OH und reduziert dieses mittels Natrium, Alkohol und Essigsaure

Das wasserfreie Tetramethylendiamin erstarrt bei niedriger Temperatur zu Krystallen, die bei 23°, nach Kaufler bei 27°, schmelzen Gewohnlich bildet es eine farblose Flüssigkeit von piperidinahnlichem Geruch Der Siedepunkt liegt bei 158—160°. Mit Wasserdampfen ist es schwer fluchtig, leicht loslich in Wasser, wenig loslich in Äther, es wird durch Destillieren mit Kalilauge nicht zerstort

Das Cadaverin gewinnt man synthetisch aus dem Trimethylencyanid durch Reduktion mittels Natrium und Alkohol (Ladenburg). Bequem erhalt man es durch Aufspaltung des Piperidins mittels Phosphorhalogenid nach v Braun.

Die freie piperidinähnlich riechende Base krystallisiert im Kältegemisch und schmilzt bei Zimmertemperatur zu einem Sirup, welcher aus der Luft Kohlensäure anzieht Sie bildet ein oliges Hydrat mit 2 Molekulen H_2O, Siedepunkt 178—179° Destilliert mit Kalilauge und Natronkalk unzersetzt, leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol, sehr wenig loslich in Äther. Das Cadaverin ist wie das Putrescin eine starke zweisaurige Base

Das N N'-Tetramethyl-1 4-diaminobutan $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2$ $N(CH_3)_2$, welches neben Hyoscyamin und anderen Alkaloiden in Hyoscyamus muticus vorkommt, ist ein stark alkalisch reagierendes Öl, mit Wasser, Alkohol und Äther mischbar Siedepunkt 169° (korr), mit Wasserdampf leicht fluchtig

Wahrend nach der Auffassung von Pictet und Court (vgl S 42 u. 125) die Zellen alkaloidfuhrender Pflanzen imstande sind, die intermediar entstehenden Diamine durch anhydrisierende oder desamidierende Fermente in die einfachsten Alkaloide, Protoalkaloide (Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Pyridin) zu verwandeln, findet ein solcher Vorgang im Tierkorper nicht statt Die per os subkutan oder intravenos zugefuhrten Diamine werden großtenteils verbrannt, auch relativ große Dosen werden ohne sichtliche Vergiftungssymptome vertragen Ein Hund schied nach Verfutterung von 3,6 g Äthylendiaminchlorhydrat nur Spuren der Base im Harn aus. Nach Eingabe von 3 g Tetramethylendiamin konnten nur 0,3 g des Diamins als Benzoylprodukt isoliert werden Auch Pentamethylendiamin wird in großen Dosen (bis 10 g) restlos verbrannt (v Udranski und Baumann). Daß aber bei geschadigtem Oxydationsvermogen Diamine unverandert den Tierkorper passieren können, beweist die bei Cystinurie beobachtete Diaminurie (vgl S 122) Ein genetischer Zusammenhang zwischen Diaminbildung und Cystinurie besteht jedoch offenbar nicht, hierfur sprechen nicht bloß die früher erwahnten Falle von Cystinurie ohne Diaminausscheidung, sondern auch der Umstand, daß nach Verabreichung großer Dosen von Diaminen keine experimentelle Cystinurie erzielt werden konnte

Eine sympathomimetische Wirkung im Sinne von Barger und Dale ist den Diaminen nicht zuzuschreiben, da sie auch noch in relativ hohen Dosen keine Wirkung auf das Gefaßsystem oder auf sympathisch innervierte Organe ausuben. Auch die glatte Muskulatur des Darmes wird durch Salze der Diamine kaum beeinflußt (Guggenheim und Loffler) Behring beobachtete bei Kaninchen nach intravenoser Injektion von 0,4—0,6 g Cadaverinhydrochlorid, bei Meerschweinchen nach Verfutterung von 0,3—0,5 g subnormale Temperaturen, Krampfe und Tod Hingegen ist Tetramethylputrescin in großen Dosen ungiftig An Froschen waren subkutane Dosen des salzsauren Salzes entsprechend 50 mg Base und am Kaninchen intravenose Dosen

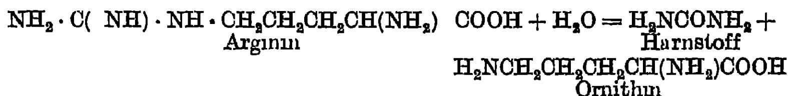
bis 0,5 g pro Kilogramm Korpergewicht vollig unwirksam. Die quaternare Base, das Hexamethylputrescin, besitzt Curarewirkung (Willstatter und Heubner).

Nach Verabreichung von Diaminen erfahren gewisse synthetische Fahigkeiten des tierischen Organismus eine Storung (Pohl). Das Vermogen Benzoesaure als Hippursaure zu entgiften wird herabgesetzt, namentlich aber wird die Glucuronsäurepaarung, welche gewisse toxische Substanzen (Chloralhydrat, Amylalkohol) im Korper erleiden, nach Eingabe von Diaminen abgeschwacht Hingegen bleibt die Ätherschwefelsäurebildung unbeeinflußt

Ornithin.

Nach Verfutterung von Benzoesaure an Huhner konnte Jaffé aus dem Harn eine stickstoffhaltige Säure isolieren, die er als Ornithursäure bezeichnete Er vermutete in ihr das Dibenzoylderivat einer α-, δ-Diaminovaleriansaure, eine Vermutung, die sich durch die bald folgenden Arbeiten von Schulze und Winterstein und Ellinger bestatigte Den vollstandigen Beweis für die Konstitution erbrachten die Synthesen von Fischer, Sorensen

Das zur Entgiftung der Benzoesaure ausgeschwemmte Ornithin entstammt ohne Zweifel dem als Eiweißbaustein funktionierenden Arginin. Es bildet sich aus diesem unter der Einwirkung eines im tierischen Organismus (Leber) und auch in der Pflanze vorhandenen Fermentes, der Arginase, unter Abspaltung von Harnstoff



$NH_2 \cdot C(NH) \cdot NH \cdot CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH + H_2O = H_2NCONH_2 +$ H₂NCH₂…

Arginin — Harnstoff

$H_2NCH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$

Ornithin

Auch durch Spaltung mit Alkalien (Baryt) vollzieht sich derselbe hydrolytische Vorgang. Gegen verdünnte Mineralsäuren ist das Arginin beständig, beim Erhitzen mit 50%iger Schwefelsäure auf 160—180° erfolgt jedoch ebenfalls teilweise Spaltung des Arginins unter Bildung von Ornithin.

Im Eiweiß ist das Ornithin selbst nicht enthalten, es entsteht jedoch bei der alkalischen Hydrolyse desselben, indem es sich aus dem primar abgespaltenen Arginin bildet (Kossel und Cameron) Das Ornithin ist daher allem Anschein nach eine Zwischenstufe des Argininabbaues (vgl S 149) Es wird normalerweise in dem Organismus rasch verändert und dem Nachweis entzogen um so mehr, als die Isolierung des Ornithins nicht immer leicht ist

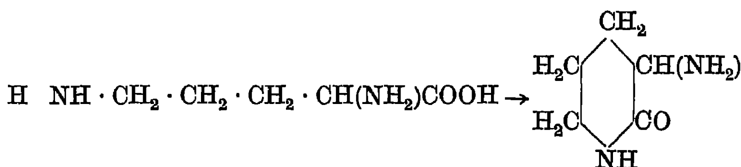
(vgl. S 135) Bei Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen hat man daher das Ornithin nur in Form seiner Derivate nachweisen konnen

Eine glatte und quantitative Spaltung des Arginins kann man vermittelst der im Leberpreßsaft enthaltenen Arginase erzielen (Kossel und Dakin, Rießer, Edlbacher) Nach etwa 20-stündiger Einwirkung ist die Spaltung vollstandig, und das Ornithin laßt sich nach Enteiweißung der Reaktionsflüssigkeit uber die Phosphorwolframsaureverbindung isolieren

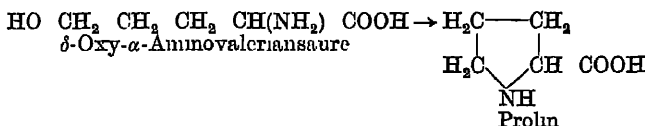
Der Harn benzoesauregefütterter Vogel liefert nur geringe Ausbeuten an reinem Benzoylornithin. Die synthetisch dargestellten Ornithine (Fischer, Fischer und Zemplèn, Sorensen) sind optisch inaktiv, sie konnen aber durch die Brucin- und Cinchoninsalze der Benzoylverbindungen in die optisch aktiven Komponenten gespalten werden (Sorensen) Das durch Barytspaltung aus Arginin erhaltene Ornithin ist optisch aktiv, ebenso das durch Zerlegung der Ornithursaure gebildete $[\alpha]_D = +16{,}8^0$ (Schulze und Winterstein) Das bei der Barythydrolyse des Clupeins entstehende Ornithin ist jedoch optisch inaktiv (Kossel und Weiß, Weiß) Die Racemisierung erfolgt intraprotein, begunstigt durch die amidartige Bindung, in der sich das Arginin vorfindet Aus dem Molekulverband losgelostes Arginin liefert unter denselben Bedingungen kein racemisches Produkt Optisch inaktiv ist auch das durch Erhitzen von Arginin mit 50%iger Schwefelsaure gebildete Ornithin

Das Ornithin ist in freiem Zustande nicht krystallinisch erhalten worden, es ist in Wasser leicht loslich, reagiert stark alkalisch Schwermetalloxyde (HgO, CuO) werden darin aufgelöst. Die Salze des Ornithins sind in Wasser leicht loslich

Fur die biochemischen Veranderungen des Ornithins kommen neben der S 121 besprochenen Putrescin- und der Ornithursaurebildung noch folgende chemische Umwandlungen in Betracht. Bei der trockenen Destillation von Ornithinchlorhydrat entsteht Pyrrolidin, wahrscheinlich unter intermediarer Bildung von Putrescin (Schulze und Winterstein, Ackermann). Cyanamid wird in waßriger Lösung an die δ-Aminogruppe angelagert, es entsteht Arginin (vgl S 148) Indem die δ-ständige Aminogruppe mit der Carboxylgruppe sich anhydrisiert, gelangt man vom Ornithin aus zu einem β-Amino-α-piperidon, dem Lactam des Ornithins:



dieser Übergang vollzieht sich am einfachsten, wenn man in di alkoholische Losung des Chlorhydrates Salzsaure einleitet (Fische und Zemplèn) Das Piperidonderivat laßt sich umgekehrt durcl Erhitzen mit Salzsaure wieder in Ornithin zuruckverwandeln Ersetzt man die δ-standige Aminogruppe des Ornithins durcl eine Hydroxylgruppe, so gelangt man zur δ-Oxy-α-aminovalerian saure $HO(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$ Diese ist ebenfalls zur Ring bildung befahigt, sie fuhrt aber nicht zu einem Piperidin, sonder zu einem Pyrrolidinderivat, und zwar zu α-Pyrrolidincarbonsaure dem Prolin



Die α-Oxy-δ-aminovaleriansaure $H_2N(CH_2)_3CH(OH)COOH$ welche durch Ersatz der α-standigen Aminogruppe sich bildet, is zur Ringschließung nicht befahigt. Eine reduktive Desamidierun kann unter bestimmten Bedingungen die α-Aminogruppe de Ornithins durch Wasserstoff ersetzen, es entsteht δ-Aminovalerian saure $H_2N \cdot (CH_2)_4 \cdot CO_2H$, eine Substanz, die bei der Fäulnis vo eiweißhaltigem Material wiederholt aufgefunden worden ist (vgl S. 235) Durch erschopfende Methylierung des Ornithins gelang man zum Hexamethylornithin (Ackermann), welches dem au Muskelfleisch isolierten Myokinin (vgl S 222) sehr nahe steh und mit ihm vielleicht identisch ist

Lysin.

Als erste der drei im Eiweißmolekul bisher aufgefundene basischen Aminosauren ist 1891 das Lysin von Drechsel au hydrolysiertem Casein isoliert worden. Seither hat man es mi dem Arginin und Histidin zusammen in fast allen pflanzliche und tierischen Eiweißkorpern nachgewiesen.

Der Lysingehalt einzelner isolierter Proteine sei nachstehend soweit er quantitativ ermittelt worden ist, in steigender Folg

angegeben. In den Fallen, wo verschiedene Werte gefunden worden sind, ist der höchste für die Reihenfolge maßgebend.

a) Vorkommen von Lysin in pflanzlichen Proteinen

Protein	%	Autor
Zein aus Mais	0	Kossel u Kutscher, Hart
Hordein aus Gerste	0	Kleinschmidt
Gliadin aus Weizenkleber	0	Kossel u Kutscher
Mucedin aus Weizenkleber	0	Kossel u. Kutscher
Glutenfibrin aus Weizenkleber	0	Kossel u. Kutscher
Kiefernsameneiweiß	0,25	Schulze u Winterstein
Fichtensameneiweiß	0,3	Schulze u Winterstein
Seekiefernsameneiweiß	0,49	Schulze u. Winterstein
Rottannensameneiweiß	0,15 und 0,85	Schulze u. Winterstein
Kürbissameneiweiß	1,5 und 1,7	Schulze u. Winterstein
Edestin aus Hanfsamen	1,67	Kossel u. Platten
Konglutin aus Lupinensamen	2,1	Schulze u Winterstein
Glutencasein aus Weizenkleber	2,29	Kossel und Kutscher
Kartoffeleiweiß	3,3	Sjollema und Rinkas
Oryzonin (Reiseiweiß)	4,26	Osborne, van Slyke
Arachin (Eiweiß aus Arachis Hypogäa)	4,98	Johns u. Bruse Jones
Legumin aus Erbsen	5,1 und 5	Schulze u Winterstein
Conarachin (Arachis Hypogäa)	6,04	Johns

b) Vorkommen von Lysin in tierischen Proteinen

Protein	%	Autor
Protamin, aus Hering, (Clupein)	0	Kossel und Kutscher
Protamin aus dem Sperma des Lachses, Salmin	0	Kossel und Kutscher
Protamin aus Seehase, Cyclopterin	0	Kossel und Kutscher
Protamin, der Makrele, Scombrin	0	Kossel und Pringle
Salmin	0	Kossel und Kutscher
Gorgonin, Jodkeratin aus Korallen	1,5	Drechsel
Muskeleiweiß (Fischfleisch)	2,0	Suzuki, Yoshimura und Irie
Vitellin	2,4	Leven und Alsberg
Protoalbumose aus Syntonin	3,08	Hart

Protein	%	Autor
Histon aus dem Sperma von Lota vulgaris	3,14	Ehrström
Syntonin aus Muskelfleisch	3,26	Hart
Heteroalbumose aus Wittepepton	3,5	Haslam
Verdauliches Eiweiß des Pankreas	3,82	Kutscher, Kutscher u. Lohmann
Spongin	3—4	Kossel und Kutscher
Fibrin	4	Kutscher
Globin aus dem Oxyhämoglobin des Pferdeblutes	4,28	Abderhalden
Protein aus Lachsmuskel	4,95	Weiß
Casein	5,8	Hart
Glutin	5—6	Kossel und Kutscher
Deuteroalbumose	6,9	Haslam
Heteroalbumose aus Syntonin	7,03	Hart
Thymushiston	7,7	Lawrow
Histon aus dem Sperma von Cadus morrhua	8,3	Kossel und Kutscher, Ehrstrom
Lactalbumin	9,16 ± 0,68	Osborne und van Slyke
Protamin von Crenilabrus (Crenilabrin)	10,3	Kossel
Karpfensperma = α-Cyprinin	28,8	Kossel und Dakin

Außerdem ist das Lysin noch in folgenden pflanzlichen und tierischen Eiweißkorpern nachgewiesen worden.

Im Spongin (Kossel und Kutscher), im Seidenleim (Fischer und Skita), im Seidenfibroin (Fischer und Skita), im Elastin (Bergh, Hedin, Kossel und Kutscher), im Eiereiweiß (Drechsel), β-Cyprinin (Kossel und Dakin), im verdaulichen Eiweiß der Mitteldarmdrüse von Octopus (Cohnheim), im Fibrin des Rinder-, Schaf- und Schweineblutes (Gortner und Wurtz)

Auch Mikroorganismen enthalten in ihrem Eiweiß reichlich Lysin Im Eiweiß der Hefe z B sind 11,34 % (Schröder), im Eiweiß der Diphtheriebazillen 3,34 % (Tamura), im Eiweiß von Wasserbakterien 2,12 %, im Eiweiß von Mykobakter lacticola 0,099 % (Tamura) Lysin nachgewiesen worden, im Eiweiß von Azotobacter Chroococcum entfallen 14,5—14,6 % des Gesamt-N auf Lysin (Omeliansky und Sieber).

Entsprechend diesem allgemein verbreiteten Vorkommen tritt das Lysin stets da auf, wo Eiweißkorper pflanzlichen oder tierischen

Ursprungs unter der Einwirkung hydrolytischer Kräfte zerlegt werden. Dies ist natürlich schon im normalen Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere der Fall, in vermehrtem Maße aber bei den Vorgängen, wo infolge physiologischer oder pathologischer Ursachen das Körpereiweiß einer gesteigerten Autolyse unterliegt. In systematischer Weise ist die Mobilisierung von Lysin bei den Keimpflanzen von Lupinus luteus, Vicia sativa, Pisum sativum durch Schulze studiert worden. Freies Lysin tritt bei der Keimung im Verhältnis zu anderen Aminosäuren nur in relativ geringer Menge auf. Bisweilen scheint es überhaupt zu fehlen. Auch im tierischen Organismus ließ sich die Ausschwemmung von Lysin aus dem Organeiweiß feststellen. Indirekt geschah dies bereits durch Kossel, welcher in der Leber phosphorvergifteter Hunde eine Verarmung des Eiweißes an Lysin und anderen Hexonbasen nachweisen konnte. Das Auftreten von Lysin im Blut bei gelber Leberatrophie ist eine direkte Bestätigung dieser Ausschwemmung (Neuberg und Richter), ebenso die Isolierung von Lysin aus dem Harn eines Cystinurikers (Ackermann und Kutscher). Die Ursache einer Lysinurie oder Lysinämie kann natürlich eine zweifache sein, vermehrter Abbau (Phosphorleber, gelbe Leberatrophie) oder verminderte Oxydationsfähigkeit (Cystinurie). Auf eine mindere Intensität der Verbrennungsvorgänge ist auch das Auftreten von Lysin in den Muskelextrakten einiger Kaltblüter — Krabbe (Ackermann und Kutscher), Hummer (Suzuki, Yoshimura und Irie), verschiedener Fische (dieselben) — zurückzuführen. Aus 2 kg Krabbenextrakt konnten 63 g Lysinpikrat erhalten werden. Natürlich findet sich Lysin auch im autolytisch zerfallenden Eiweißmaterial, z. B. in autolysiertem Pankreas (Kutscher und Lohmann), in autolysierten Stierhoden (Mochizuki und Kotake), in autolysierter Hefe (Kutscher), und im Autolysat von Glomerulla rufomaculans (Reed). Es ist ferner bei bakterieller Zersetzung verschiedener Eiweißkörper, z. B. bei der Fäulnis von Sojabohnen (Yoshimura) und von Casein (Taylor) nachgewiesen worden.

Daß auch andere Bakterien, die nicht strikte zu den fäulniserregenden gehören, proteolytische und damit lysinbildende Eigenschaften besitzen, beweist das Auftreten von Lysin im Emmentalerkäse (Winterstein und Thöny, Winterstein).

Die biologische Synthese des Lysins ist, wie bei anderen Aminosäuren noch ungeklärt. Die in ihm vorhandene unverzweigte

sechsgliedrige Kohlenstoffkette läßt natürlich an eine enge Beziehung zu den Hexosen denken. Man ist aber bei der Diskussion derartiger Möglichkeiten nur auf Hypothesen angewiesen. Dagegen ist man auf synthetischem Wege auf verschiedener Weise zum Lysin gelangt (Fischer und Weigert, Sörensen, v. Braun).

Zur Darstellung verwendet man entweder die Synthese von v. Braun oder man unterwirft ein lysinreiches Eiweiß der Säurespaltung und trennt aus dem Hydrolysat das Lysin von den übrigen Aminosäuren ab.

Im letzteren Falle verwertet man das von Drechsel bei der Entdeckung des Lysins gehandhabte Verfahren. Dieses stützt sich auf die Tatsache, daß aus dem durch Kochen in verschiedenen Säuren oder Alkalien erhaltenen Eiweißhydrolysat das Lysin mit den anderen basischen Aminosäuren, dem Arginin und dem Histidin durch Phosphorwolframsäure ausgefällt wird. Man zerlegt nun die wenig löslichen Phosphorwolframsäureverbindungen mit Baryt, filtriert vom unlöslichen Bariumphosphorwolframat, entfernt aus dem Filtrat das überschüssige Barium und hat nun eine Lösung, die neben dem Lysin noch Arginin und Histidin enthält. Letztere beiden Verbindungen lassen sich durch Silbernitrat und Baryt nach einem S. 17 beschriebenen Verfahren als schwerlösliche Silberverbindungen zur Abscheidung bringen. Nachdem dies geschehen, und das überschüssige Silber, sowie Barium ebenfalls aus der Lösung entfernt ist, kann das Lysin entweder direkt aus der konzentrierten Lösung mittels alkoholischer Pikrinsäure als wenig lösliches Pikrat abgeschieden werden, oder aber man fällt das Lysin vorher noch einmal als schwerlösliche Phosphorwolframsäureverbindung, zerlegt diese wie oben beschrieben und stellt dann das Pikrat her (Kossel, Hart, Kossel und Kutscher).

Das freie Lysin ist nur als Sirup erhalten worden. Es dreht das polarisierte Licht nach rechts $[\alpha]_D$ (in wäßriger Lösung) = $+ 22{,}95^0$ aus der Drehung des Chlorhydrates berechnet (Henderson). Durch Erhitzen mit Barytwasser oder Salzsäure auf höhere Temperatur wird es racemisiert. Es ist sehr hygroskopisch, in Wasser löslich, in Alkohol wenig löslich.

Die Arbeiten, die sich mit der spezifischen Aufgabe des Lysins im Haushalt der Tiere und Pflanzen beschäftigen, sind wie bei vielen anderen Aminosäuren noch im Anfangsstadium. Nach den ausgedehnten Tierversuchen von Osborne, Lafajette Mendel und Wakemann, sowie Abderhalden ist es jedenfalls als lebenswichtige Aminosäure anzusehen, und zwar soll ihm speziell eine wachstumsfördernde Eigenschaft zukommen. Werden Ratten mit dem lysinarmen Gliadin gefüttert, so findet keine weitere Gewichtszunahme der Tiere statt, sie setzt jedoch wieder ein, wenn man der Nahrung Lysin zulegt.

Die Versuche von van Slyke und Borchard haben dargetan, daß der in verschiedenen Eiweißkörpern, im Hämoglobin, Casein, Hämocyanin, Gelatine, Edestin, Gliadin, Heteroalbumose, Protoalbumose mittels der volumetrischen Stickstoffbestimmungsmethode nachweisbare freie Aminostickstoff der Hälfte des Lysinstickstoffs entspricht, und zwar ist er der ε-Aminogruppe des Lysins zuzuschreiben. Während die α-Aminogruppe also im Eiweißmolekül verkettet ist, erscheint die ε-Aminogruppe nicht substituiert. Sie bedingt mit den anderen basischen Aminosäuren den elektropositiven Charakter der Proteine und mag überhaupt die biochemische Funktion der Proteine wesentlich beeinflussen. Bei den mit salpetriger Säure behandelten Proteinkörpern, den Desamidoproteinen, kann Lysin unter den Spaltungsprodukten nicht mehr aufgefunden werden. Desamidosturin besitzt nur $^1/_5$ der Basizität des Sturins (Kossel und Weiß).

Auf die Umwandlung des Lysins in das Pentamethylendiamin und dessen Beziehungen zum Piperidin ist bereits ausführlich hingewiesen worden. Es sei hier nochmals wiederholt, daß die Diaminbildung voraussichtlich nicht bloß bei den Bakterien, sondern auch in den Pflanzen und tierischen Organen stattfindet. Eine reduktive Desamidierung unter Bildung der ε-Aminocapronsäure konnte nicht nachgewiesen werden. Hingegen hält es Ackermann für möglich, daß dem von Brieger beschriebenen Mydatoxin diese Säure vielleicht zugrunde gelegen hat. Im Säugetierorganismus wird offenbar alles mobilisierte Lysin, soweit es nicht zum synthetischen Aufbau des Körpereiweißes Verwendung findet, verbrannt. Nur wenn in besonderen Fällen die Oxydationsvorgänge gestört sind, wie bei der Phosphorvergiftung oder gelben Leberatrophie, kann eine Lysin- oder Diaminausscheidung im Harn auftreten.

Auch ein Übergang zu den Alkaloiden der Piperidinreihe erscheint wenigstens bei den Pflanzen als naheliegende Möglichkeit. Man braucht nur die ε-Aminogruppe durch eine Oxygruppe ersetzt zu denken, um in der so entstehenden α-Amino-ε-oxycapronsäure einen Körper zu haben, der unter Wasserabspaltung eine Piperidin-α-carbonsäure zu bilden vermag, die nicht nur als Muttersubstanz für das Piperidin, sondern auch für das Pyridin und seine Carbonsäuren (Trigonellin) in Betracht zu ziehen ist (vgl. S. 227).

Bestimmung und Isolierung der Diamine und Diaminocarbonsäuren.

Wenn man nach dem allgemeinen Verfahren von Kossel und Kutscher (vgl. S. 17) zur Trennung der biogenen Amine arbeitet, so finden sich die Diamine und die Diaminosauren zusammen mit dem Cholin und den Betainen in der sogenannten Lysinfraktion, d h jener Fraktion der mit Phosphorwolframsäure fallbaren Korper, die mit barytalkalischer Silbernitratlosung aus waßriger Losung nicht abscheidbar sind Auch Cholin (vgl S. 86), Betain (vgl S. 239), ω-Aminosauren (vgl S 242) und das Phenylathylamin (vgl S. 284) werden sich unter den Bedingungen des Kossel-Kutscherschen Verfahrens in der Lysinfraktion vorfinden. Sämtliche Korper der Lysinfraktion fallen mit alkoholischer Quecksilberacetatlosung (Engeland, vgl S 18, Ackermann). Zur Abtrennung der einzelnen Substanzen kann man in verschiedener Weise vorgehen

Zur Trennung des Cholins und Betains von Diaminen und Diaminocarbonsäuren lassen sich die verschiedenen Loslichkeiten der Pikrate verwenden

Das Putrescindipikrat scheidet sich auf Zusatz von Pikrinsaure zur Losung des Chlorids in seidenglänzenden, verfilzenden, dunnen, gelben Nadeln ab, die in Wasser fast unloslich sind. Es beginnt bei 230° sich zu bräunen und zersetzt sich gegen 250°.

Das Cadaverinpikrat $C_5H_{14}N_2$ $2\,C_6H_2(NO_2)_3(OH)$ bildet dunne, gelbe Nadeln und langgestreckte Tafeln, Schmelzpunkt 221° unter Gasentwicklung, es ist in Wasser fast unloslich.

Das d-Ornithinpikrat $C_5H_{12}N_2O_2$ $2\,C_6H_3N_3O_7$ aus heißem Wasser in derben meist sternformig vereinigten Prismen, beim langsamen Verdunsten einer verdunnten Losung große tafelförmige Krystalle.

Das d-Ornithinmonopikrat $C_5H_{12}N_2O_2$ $C_6H_3N_3O_7 + H_2O$ Schmelzpunkt 198—199°, krystallisiert aus heißem Wasser (Rießer). In 100 ccm Methylalkohol losen sich 0,3—0,4 g

Das dl-Ornithinmonopikrat $C_5H_{12}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7 + 1^1/_2\,H_2O$ bildet leicht ubersattigte Losungen und fallt daraus teils olig, teils sofort krystallisiert aus (Rießer). 100 ccm Methylalkohol losen 2,5—3 g d.l-Ornithinmonopikrat Die Krystalle sind triklin und schmelzen bei 170° (Reiner)

Das d.l-Ornithindipikrat $C_5H_{12}N_2O_2 \cdot (C_6H_3N_3O_7)_2 + 2^1/_2\,H_2O$ glanzende, ockergelbe Plattchen aus Wasser, Schmelzpunkt scharf bei 183—184° unter Zersetzung 100 ccm Methylalkohol lösen 4,2—4,5 g des Dipikrates (Weiß)

Das Lysinpikrat ist in Wasser wenig loslich, kurze dicke Nadeln, 100 Teile Wasser von 21—22° losen 0,54 g. Bei Gegenwart von uberschüssiger

Pikrinsaure wird die Loslichkeit des Lysinpikrates in Alkohol erhoht Schmelzpunkt 252°

Man fugt zur alkoholischen Losung der Chloride alkoholische Pikrinsaure (Vermeidung eines Überschusses), oder zur konzentrierten waßrigen Losung eine waßrige Losung von Natriumpikrat Die leicht loslichen Pikrate des Cholins und des Betains bleiben in Losung, wahrend sich die wenig loslichen Pikrate der Diamine und Diaminocarbonsauren abscheiden

Die Trennung der Diamine von den Diaminocarbonsäuren kann entweder nach den Methoden von v Udransky und Baumann oder Loewy und Neuberg erfolgen, sie laßt sich jedoch auch mittels Pikrolonsaure bewerkstelligen

Die Methode von Udransky und Baumann basiert auf der Schwerloslichkeit der Benzoylverbindungen. Dibenzoylornithin und Dibenzoyllysin sind in Alkali leicht loslich und lassen sich leicht von den in Alkali wenig loslichen Dibenzoylderivaten der Diamine trennen

Das Dibenzoylputrescin $C_4H_8(NH \cdot CO\ C_6H_5)_2$ bildet sich beim Schutteln einer alkalischen Losung des Diamins mit Benzoylchlorid Seidenglanzende Plattchen, farblose Nadeln, Schmelzpunkt 175—176°, unloslich in Wasser, fast unloslich in Äther, wenig loslich in kaltem, leicht loslich in heißem Alkohol Sublimiert unzersetzt und spaltet sich mit alkoholischer Salzsaure in das Diamin und Benzoesaure (Baumann und Udransky)

Das Dibenzoylcadaverin $C_5H_{10}(NH\ CO\ C_6H_5)_2$, Schmelzpunkt 130° (v Udransky und Baumann), bei 135° nach v Braun, ist unloslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, sehr wenig loslich in Äther, lost sich im Gegensatz zur Tetramethylendiaminverbindung in einem Gemisch aus Alkohol + Äther, worauf eine Methode zur Trennung der beiden Diamine beruht (vgl S 137)

Ornithursaure = Dibenzoylornithin $C_6H_5CO \cdot NH(CH_2)_3CH(NH \cdot CO\ C_6H_5)COOH$ Die Darstellung auf biologischem Wege ist bereits S 127 beschrieben worden Aus Ornithin stellt man sie in der ublichen Weise nach Schotten-Baumann her Aus Alkohol farblose Nadeln ohne Krystallwasser, sehr wenig loslich in Wasser, unloslich in Äther, löslich in Essigather, ziemlich loslich in Alkohol, Schmelzpunkt 182° (unkorr) Die d l-Ornithursaure schmilzt bei 184° (Weiß) Sie reagiert schwach sauer Die Alkali- und Erdalkalisalze sind leicht loslich, die Schwermetallsalze sind unloslich Charakteristisch fur die Ornithursaure ist das Calciumsalz, welches sich krystallinisch ausscheidet, wenn man eine neutrale Losung von ornithursaurem Ammonium mit Chlorcalcium versetzt und dann die klare Flussigkeit erhitzt

δ-Monobenzoylornithin $C_6H_5\ CO\ NH\ (CH_2)_3CH(NH_2)COOH$ bildet sich bei kurzdauerndem Erhitzen (bis zur Losung) von Ornithursaure mit konzentrierter Salzsaure (Sörensen) Ausbeute 75%, fast unloslich in Alkohol, loslich in heißem Wasser Aus Wasser farblose feine Nadeln, Schmelzpunkt 225—230° (Schulze und Winterstein) 285—288° (Sorensen).

α-Monobenzoylornithin $H_2N(CH_2)_3 \cdot CH(NH \cdot CO \cdot C_6H_5)COOH$ bildet sich aus Ornithursäure durch Einwirkung warmer $^1/_5$ normaler Barytlauge, Ausbeute 52%. Lange, dünne, schmale Krystalle, nicht so krystallisationsfähig wie die δ-Verbindung, in warmem und kaltem Wasser 3—4 mal leichter löslich als diese, Schmelzpunkt 264—267°.

Dibenzoyllysin (Lysursäure) $C_6H_{12} \cdot N_2O_2(C_6H_5CO)_2$ entsteht, wenn man Lysin in wäßrig alkalischer Lösung nach Schotten und Baumann benzoyliert, wenig löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol, sie bildet leicht lösliche, neutrale und wenig lösliche saure Erdalkalisalze. Krystalle aus Alkohol + Wasser, Schmelzpunkt 144—145° (Lawrow).

ε-Monobenzoyl-d.l-lysin = ε-Benzoylamino-α-amino-capronsäure $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH(CH_2)_4 \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ entsteht als Zwischenprodukt bei der Synthese nach v. Braun (vgl. S. 133). Rosettenartig angeordnete Krystallchen aus heißem Wasser, Schmelzpunkt 268°. Bei Zimmertemperatur löst sich 1 Teil in etwa 150 Teilen Wasser, bei 100° in 60 Teilen, in Alkohol und Äther ist es unlöslich. Fällt mit Phosphorwolframsäure, Unterschied vom ε-Benzoyl-d.l-lysin. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 115° wird die Benzoylgruppe abgespalten.

α-Monobenzoyl-d.l-lysin = α-Benzoylamino-ε-amino-n-capronsäure bei kurzdauerndem Erhitzen der Dibenzoylverbindung mit konzentrierter Salzsäure (Fischer und Weigerth). Es ist leicht löslich in heißem Wasser, schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Schmelzpunkt 235°, bisweilen auch 249°. Fällt aus der sauren Lösung nicht mit Phosphorwolframsäure.

Die Benzoylverbindung des Putrescins läßt sich von der des Cadaverins auf Grund der verschiedenen Löslichkeit in Alkohol + Äther trennen, in welchen erstere unlöslich, letztere löslich ist (v. Udransky und Baumann).

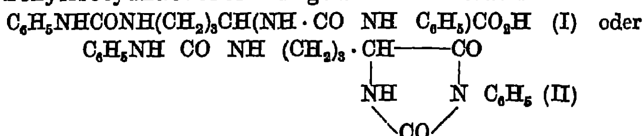
Ähnlich wie die Benzoylverbindungen lassen sich auch die Phenylisocyanatverbindungen der Diamine zu ihrer Trennung und Charakterisierung verwenden (Loewy und Neuberg). Die Phenylisocyanatverbindungen der Diamine sind unlöslich in Alkali. Die der Diaminosäuren sind darin leicht löslich und lassen sich durch Eindampfen mit Salzsäure in die entsprechenden Hydantoine überführen.

Diphenylharnstoffverbindung des Putrescins $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH(CH_2)_4NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$ entsteht beim Zusammenbringen des in trockenem gekühlten Äther suspendierten Chlorhydrates mit einer ätherischen Lösung von Phenylisocyanat. Die quantitativ sich abscheidende Verbindung schmilzt nach dem Waschen mit Äther bei 240° (korr.), sie ist unlöslich in Wasser, Aceton, Benzol, Ligroin, Schwefelkohlenstoff und kaltem Alkohol, löslich in heißem Nitrobenzol, Anilin und besonders in Pyridin, aus letzterem oder aus Pyridin + Aceton scheidet sie sich in zu Büscheln und Garben vereinigten Nadeln ab (Loewy und Neuberg).

Die Phenylisocyanatverbindung des Cadaverins $C_6H_5 \cdot HN \cdot CO \cdot HN \cdot (CH_2)_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$ löst sich in Pyridin etwas leichter als das entsprechende Tetramethylendiaminderivat und krystallisiert im Gegen-

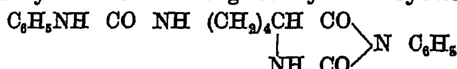
satz zu diesem aus einer Pyridinacetonmischung erst nach einiger Zeit. Die Krystallform ist ahnlich wie bei der Putrescinverbindung, Schmelzpunkt 204° bis 209°

Phenylisocyanatverbindungen des Ornithins



Verbindung I bildet sich, wenn man zu dem in Alkali gelosten Ornithin $1^1/_2$ Molekul Phenylisocyanat mit $1^1/_2$ Molekül Alkali zugibt Das beim Ansäuern amorph ausfallende Reaktionsprodukt verwandelt sich beim Eindampfen mit 20%iger Salzsaure in das Hydantoinderivat II, Schmelzpunkt 191—192°.

Phenylisocyanatverbindung des Lysins = Lysinhydantoin



aus Alkohol + Aceton, voluminose, schwammige Masse, unter dem Mikroskop als Krystallpilz erscheinend, Schmelzpunkt 183—184° (Herzog) Der Schmelzpunkt des d.l-Lysinhydantoins liegt bei 196°.

Cadaverin und Putrescin geben wenig losliche Pikrolonate, wahrend die Pikrolonate des Lysins und Ornithins in Wasser leicht loslich sind.

Das Putrescindipikrolonat $C_4H_{12}N_2$ $2\,C_{10}H_8N_4O_5$ aus dem Carbonat und wäßriger Pikrolonsaure, sowie aus der Losung des Chlorhydrates und alkoholischer Pikrolonsaure erhalten, bildet gelbe Nadeln, vom Zersetzungspunkt 263°, die in Wasser und Alkohol in der Kälte sehr schwer, in der Wärme etwas mehr loslich sind.

Das Cadaverindipikrolonat $C_5H_{14}N_2$ $2\,C_{10}H_8N_4O_5$ orangegelbe Täfelchen oder Nadeln, die sich bei 220—250° zersetzen, wenig loslich in Wasser und Alkohol

Das d.l-Ornithinpikrolonat $C_5H_{12}N_2O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5 + 1\frac{1}{2}\,H_2O$ zentimeterlange Nadeln aus Wasser, Schmelzpunkt 220—222°.

Das Lysinpikrolonat $C_6H_{16}N_2O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ entsteht aus dem Carbonat und alkoholischer Pikrolonsäure Zersetzungspunkt 246—252°. Loslich in Alkohol, sehr leicht löslich in Wasser

Brieger hat zur Isolierung des Putrescins und Cadaverins die Chlorhydrate des Amingemisches in alkoholische Lösung ubergefuhrt und mit alkoholischer Sublimatlosung die Quecksilberverbindungen abgeschieden Eine teilweise Trennung laßt sich schon durch Umkrystallisieren der Quecksilberverbindungen aus Wasser erzielen Das Quecksilberdoppelsalz des Putrescins ist darin erheblich leichter loslich als das des Cadaverins. Zur voll-

ständigeren Trennung können die Quecksilberverbindungen in die Chlorhydrate zurückverwandelt werden. In absolutem Alkohol löst sich dann vorzugsweise das Cadaverinchlorhydrat, während das Putrescinchlorhydrat ungelöst zurückbleibt.

Zur Trennung des Putrescins und Cadaverins läßt sich auch die verschiedene Löslichkeit der Gold- und Platinsalze verwenden. Sind große Mengen der Diamine vorhanden, so kann auch eine fraktionierte Destillation zum Ziele führen.

Das Platinsalz des Putrescins $C_4H_{12}N_2 \cdot H_2PtCl_6$ krystallisiert in meist zu Drusen verwachsenen Nadeln oder Prismen in sechseckig, häufig untereinander geschichteten Plättchen und löst sich schwer in Wasser, jedoch leichter als das Cadaverindoppelsalz.

Das Golddoppelsalz des Putrescins $C_4H_{12}N_2 \cdot 2\,HAuCl_4 \cdot 2\,H_2O$ krystallisiert in Plättchen und ist in Wasser ziemlich wenig löslich im Gegensatz zu dem Golddoppelsalz des Cadaverins. Nach Reuter Nädelchen vom Schmelzpunkt 230°. Nach Yoshimura orangegelbe Plättchen vom Schmelzpunkt 240° (unkorr.)

Das Chloroplatinat des Cadaverins $C_5H_{14}N_2 \cdot H_2PtCl_6$ rotgelbe, vierseitige, an einem Ende zugespitzte Prismen oder Oktaeder, bisweilen Nadelbüschel, wenig löslich. 1 Teil löst sich in 113 Teilen Wasser von 12°, nach Gulewitsch in 70,8 Teilen. Wird bei 215° dunkel und zersetzt sich oberhalb dieser Temperatur, nach Gulewitsch liegt der Schmelzpunkt bei 186—188°. Bei Gegenwart geringer Mengen Verunreinigungen ist es leichter löslich und krystallisiert in Schuppen und Oktaedern.

Das Chloraurat $C_5H_{14}N_2 \cdot 2\,HAuCl_4$ bildet lange, stark glänzende, gelbe im Exsiccator verwitternde Nadeln oder Würfel vom Schmelzpunkt 186—188°, leicht löslich in Wasser (Unterschied vom Golddoppelsalz des Putrescins).

Die Platin- und Golddoppelsalze des Ornithins und Lysins sind in Wasser leicht löslich (Siegfried). Eine Trennung der beiden Diaminosäuren ermöglicht sich auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der Pikrate in Methylalkohol (Kossel und Weiß). Da die racemischen Verbindungen größere Löslichkeitsdifferenzen zeigen als die optisch aktiven, empfiehlt es sich, das Gemisch der Diaminosäuren vor der Herstellung der Monopikrate kurze Zeit mit konzentrierter Schwefelsäure zu erhitzen, wodurch eine Racemisierung erzielt wird. Ist unter den mit Phosphorwolframsäure fällbaren Basen neben Arginin und Histidin nur Lysin vorhanden, so kann man aus den zersetzten Phosphorwolframsäureverbindungen das Lysin auch indirekt, durch Bestimmung der Stickstoffverteilung berechnen. Hierüber finden sich nähere Angaben S. 176.

V. Gruppe.

Die Guanidinoverbindungen.

Das als Iminoharnstoff $C \begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH_2 \end{cases}$ aufzufassende Guanidin findet sich nicht nur in freiem Zustande, sondern auch in Form zahlreicher Derivate in der Natur verbreitet. N-Homologe, wie das Methylguanidin $C \begin{cases} NH \cdot CH_3 \\ NH \\ NH_2 \end{cases}$, Guanidinocarbonsäuren, wie das Kreatin $C \begin{cases} NH_2 \\ NH \\ N \cdot (CH_3)CH_2COOH \end{cases}$ und Guanidinoaminosäuren, wie das Arginin $NH_2 \cdot C(:NH)NH \cdot CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$ sind neben ihren Derivaten sowohl im Pflanzen- wie im Tierreich nachgewiesen worden. Zahlreiche Forscher haben sich bemüht alle diese Guanidinderivate in einen biologischen Zusammenhang zu bringen. Was wir dank diesen eingehenden von verschiedenen Gesichtspunkten aus geleiteten Arbeiten erreicht haben, kann noch nicht als eine völlige Klärung des Problems gelten. Immer zahlreicher aber werden die Anhaltspunkte, welche das Arginin in das Zentrum der Betrachtungen rücken, immer häufiger die Beobachtungen, welche die einzelnen Guanidinderivate mit dieser wichtigen und allgemein verbreiteten Aminosäure verbinden.

Schon Kossel hat in genialer Intuition erkannt, daß dem Arginin eine dirigierende Rolle im Eiweißstoffwechsel zukommt. Er hat in der Ausarbeitung von Methoden zum quantitativen Argininnachweis ein Mittel geschaffen, um die Funktion dieser Aminosäure bei physiologischen und pathologischen Prozessen zu studieren. An seine meistens an tierischen Proteinen gemachten wertvollen Beobachtungen reihen sich die grundlegenden Arbeiten von Schulze und seinen Mitarbeitern, welche die Bedeutung des Arginins im Stoffwechsel der Pflanzen klarlegten.

Indem man in neuerer Zeit auch den minder häufigen Guanidinoderivaten vermehrte Beachtung schenkte, ist es nicht bloß möglich geworden diese zum Arginin in genetische Beziehungen zu bringen, sondern es haben sich aus ihrem qualitativ und quantitativ wechselnden Auftreten Schlüsse ergeben, welche die spezifische

Aufgabe des Arginins beim Auf- und Umbau der Zellproteine immer klarer prazisieren Es ist daher vollauf gerechtfertigt, das Studium der Guanidingruppe mit der Besprechung dieser Aminosaure zu beginnen

Das Arginin.

Das Arginin ist eine samtlichen Eiweißkorpern eigene Aminosäure In den Proteinen, wo es anfanglich nicht vorhanden zu sein schien, wie dies z B. beim Elastin der Fall war (Hedin, Bergh), erwies es sich nachtraglich bei genugend sorgfaltiger Verarbeitung des Materials dennoch als anwesend (Kossel und Kutscher) Von diesen minimalen Mengen ansteigend, findet es sich bis zu 84 Gewichtsprozent der Trockensubstanz in samtlichen Proteinen des Pflanzen- und Tierreichs Eine Übersicht über diese Verteilung gewahren nachstehende Tabellen, in welchen die verschiedenen Eiweißkorper nach ihrem Argininngehalt in ansteigender Reihe geordnet sind

a) Vorkommen von Arginin in pflanzlichen Proteinen.

Eiweißkorper	Gewichtsprozent	Autor
Ungekeimte Samen von Lupinus luteus	0,3—0,4	Schulze und Castoro
Zein aus Mais	1,82	Kossel und Kutscher
Gliadin	2,75	Kossel und Kutscher
Gliadin	2,84 ± 0,14	Osborne, van Slyke, Leavenworth und Vinograd
Glutenfibrin	3,05	Kossel und Kutscher
Mucedin	3,13	Kossel und Kutscher
Hordein aus Gerste	3,3	Kleinschmidt
Eiweiß aus Kartoffeln	4,2	Sjollema und Rinkas
Glutencasein	4,4	Kossel und Kutscher
Legumin aus Erbsen	4,7	Kossel und Kutscher
Konglutin aus Samen von Lupinus	6,9	Schulze u. Winterstein
Kotyledonen 2—3 wochentlicher Keimpflanzen von Lupinus luteus	ca. 7,5	Schulze
Kurbissamen	8,1	Schulze u. Winterstein
Rottannensamen	8,9	Schulze u Winterstein
Oryzonin	9,15	Osborne, van Slyke, Leavenworth und Vinograd

Eiweißkörper	Gewichts-prozent	Autor
Kiefernsamen	10,9	Schulze u. Winterstein
Edestin aus Hanfsamen	10,7	Schulze u Winterstein
Seekiefernsamen	11,3	Schulze u Winterstein
Tannensamen	12,5	Schulze u Winterstein
Arachin aus Arachis Hypogaea	13,5	Johns und Jones
Fichtensamen	14,3	Schulze u Winterstein
Conarachin	14,6	Schulze u Winterstein
Edestin aus Hanfsamen	14,6	Kossel und Platten

b) Vorkommen von Arginin in tierischen Proteinen

Eiweißkörper	Gewichts-prozent	Autor
Elastin	0,3	Kossel und Kutscher
Eingetrocknetes Blutserum	0,7	Hedin
Fibroin aus Seide	1,0	E. Fischer u. Skita
Vitellin	1,20	Leven und Alsberg
Blut	ca. 2,0—2,2	Orglmeister
Eidotter	2,09	Orglmeister
Gorgonin, Jodkeratin aus Korallen	2,2	Drechsel
Hornspäne	2,25	Hedin
Casein	2,27	Orglmeister
Leber	2,72—2,9	Orglmeister
Fibrin	3,0	Kutscher
Verdauliches Eiweiß des Pankreas	3,02	Kutscher
Lactalbumin	3,23 ± 0,23	Osborne, van Slyk, Leavenworth und Vinograd
Rinderblutserum	ca. 3,94	Orglmeister
Seidenleim	4,0	E. Fischer und Skita
Heringstestikeln	ca 4,0	Gulewitsch
Eiter aus Glutaalabszeß	ca 4,2	Orglmeister
Nieren	4,2	Orglmeister
Protalbumose (aus Syntonin)	4,55	Hart
Muskel	ca. 4,7	Orglmeister
Casein	4,8	Hart
Heteroalbumose aus Wittepepton	4,9	Haslam
Karpfensperma, α-Cyprinin	4,9	Kossel und Dakin
Mammakarzinom	ca 5,0	Orglmeister
Muscularis des Darms	ca. 5,1	Orglmeister
Syntonin aus Muskelfleisch	5,06	Hart

Eiweißkörper	Gewichtsprozent	Autor
Globin aus dem Oxyhämoglobin des Pferdeblutes	5,42	Abderhalden
Hornsubstanz	ca. 5,8	Orglmeister
Herz	ca. 5,8	Kossel und Kutscher
Spongin	5—6	Kossel und Kutscher
Muskeleiweiß	ca. 7,0	Kossel
Leim (Handelsprodukt)	7,05	Orglmeister
Deuteroalbumose	7,1	Haslam
Heteroalbumose aus Syntonin	8,52	Hart
Glutin	9,3	Kossel und Kutscher
Fischmuskel (Bonito)	10,8	Suzuki, Yoshimura und Yrie
Histon aus dem Sperma von Lhota vulgaris	12,0	Ehrström
Histon aus Thymus	14,36	Kossel und Kutscher
Histon aus dem Sperma von Gadus morrhua	15,22—15,52	Ehrström, Kossel und Kutscher
Crenilabrin aus Crenilabrus pavo	23,7	Kossel
Protamin aus der Makrele, Skombrin	ca. 58,0	Kurajeff
Protamin aus dem Stör, Sturin	58,2	Kossel und Kutscher
Protamin aus dem Seehasen, Cyclopterin	62,5	Kossel und Kutscher
Protamin aus dem Hering, Clupein	82,2	Kossel und Kutscher
Protamin aus dem Sperma des Lachses, Salmin	84,3	Kossel und Kutscher

Außerdem wurde Arginin nachgewiesen in der Milz (Orglmeister), im krystallisierten und im gewöhnlichen Eiweiß (Drechsel, Hedin), im verdaulichen Eiweiß der Mitteldarmdrüse des Octopus (Cohnheim), im Mucin (Mitjukoff), im Eiweiß der Diphtheriebazillen (4,25 %), im Eiweiß von Mykobacter lacticola (0,946 %) und von Wasserbakterien (4,0 % Tamura), von Acetobacter Crooccocum (Omeliansky und Sieber), in Agaricus campestris (Kutscher), im Hefeeiweiß (Schröder).

Die Schwankungen der Argininwerte, welche dasselbe Protein bei der Bearbeitung durch verschiedene Forscher bisweilen zeigt, rühren nicht immer nur von einer verschiedenen Handhabung der Methode oder einem verschiedenen Reinheitsgrad des Eiweiß-

korpers her, sondern es mogen auch die wechselnden physiologischen Zustande, bei welchen die Proteine dem Tier- oder Pflanzenmaterial entnommen werden, einen bestimmenden Einfluß ausuben Ein Umbau der Proteine unter Änderung des Argininigehaltes vollzieht sich nicht bloß, wenn das Eiweiß eines Organes das Baumaterial fur das Eiweiß eines anderen liefert, z B. wenn das Muskeleiweiß des Lachses in das argininreiche Protamineiweiß verwandelt wird (Kossel), oder wenn das argininreiche Eiweiß der Pflanzensamen bei der Keimung allmahlich hydrolisiert und umgebaut wird, sondern auch die verschiedenen individuellen und physiologischen Zustande konnen die Zusammensetzung der Proteine beeinflussen Es ist keine unberechtigte Annahme, daß solche, durch innere und außere Ursachen hervorgerufene Änderungen der Zusammensetzung des Organeiweißes sich an den reaktionsfahigen basischen Aminosauren zuerst und am intensivsten zeigen. Untersuchungen an Histonen und Protaminen (Kossel) und an verschiedenen Keimpflanzen (Schulze, Schulze und Winterstein) bieten genugende Beweise hierfur

Kossel hat diese Verhaltnisse namentlich an den Nucleoproteiden der Fischspermien eingehend studiert Er konstatierte dabei einen sukzessiven Übergang von Proteiden, welche die Nucleinsaure festgebunden enthalten (Histone) und weniger ausgesprochene basische Natur besitzen in solchen mit locker gebundener Nucleinsaure und ausgesprochener basischer Natur (Protamine) Diese Umwandlung, die er als Dissoziation des Zellkerns bezeichnet, geht einher mit einem Verlust an Monoaminosäuren und einem entsprechenden Anstieg des Diaminosauregehaltes. Das Endziel dieser Metamorphose ist die Bildung von Protaminen der Zusammensetzung A_2M, wo A Arginin und M Gesamtheit der Monoaminosauren bezeichnet Diese schematische Formel gibt demnach an, daß in den Protaminen auf je 2 Molekule Arginin, 1 Molekul der Monoaminosauren gebunden ist, oder daß $^2/_3$ der Bausteine aus Arginin, $^1/_3$ aus Monoaminosäuren besteht. Dieses Verhaltnis, welches bei der Differenzierung nicht immer erreicht wird, ist annähernd realisiert bei den Protaminen des Hechts (Perca), des Schwertfisches (Xiphias gladius), von Scomber scomber, des Thunfisches (Thynus thynicus) u. a In dem sich Monoaminosaure oder andere basische Aminosauren außer Arginin am Aufbau beteiligen, konnen sich andere molekulare Verhaltnisse ergeben, die den Formeln $(AL)M_3$, $(AL)M$, $(AH)_2M$,

$(AHL)_2M$, $(AH)_2$ entsprechen, wobei H-Histidin und L-Lysin bedeutet.

Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß neoplastisches Gewebe, wie es bei bösartigen Geschwülsten auftritt, einen erheblich größeren Gehalt an Arginin besitzt, wie das normale Gewebe. Nach Kocher beträgt der Argininstickstoff des normalen Lebereiweißes beim Menschen 5,61—6,88 %, beim Hund 8,32 % des Gesamtstickstoffs In durch Metastasen verändertem Lebergewebe steigt der Arginingehalt auf das Doppelte (11,63—13,65 %) des Gesamtstickstoffs an Gleichzeitig mit dem Arginin sind auch die anderen Hexonbasen entsprechend vermehrt Zu ähnlichen Beobachtungen gelangte auch Drummond.

Eine Änderung, und zwar eine Abnahme des Arginingehaltes, hat Kossel an der Leber durch Phosphorvergiftung erzielt. Eine geringe Abnahme des Arginingehaltes von Muskel, Leber und Blut konnte Orglmeister an Vögeln feststellen, welche er längere Zeit mit Benzoesäure vergiftete, und die einen Teil ihres Arginins als Ornithursäure ausschwemmten Fütterung mit einem argininreichen Futter, Leim, bedingte keinen Anstieg im Arginingehalt des Organismus

Das von Schulze an den Keimpflanzen ausgeführte Studium des Argininstoffwechsels hat Burns neuerdings auf das Tierexperiment übertragen Er verfolgte den Arginingehalt befruchteter und bebrüteter Hühnereier.

Die Eier zeigten in den ersten 12 Tagen eine Zunahme des durch Oxydation ermittelten Gesamtguanidingehaltes von 0,06 auf 0,29%. Diese Guanidinwerte können als Indicator für den Arginingehalt dienen (vgl. S 177) Danach findet eine rasche Abnahme bis zum 14. Tage und eine langsamere bis zum 16 Tage statt, in einer anderen Serie konnte eine Zunahme von 0,16 auf 0,59% bis zum 12 Tage festgestellt werden Die Abnahme nach dem 12. Tage ist nicht so regelmäßig wie die Zunahme vorher

Im Eiweiß selbst dient offenbar nur die Amidogruppe des Arginins zur Verkettung, während die Guanidogruppe frei bleibt, es besteht also folgende Bindungsart: — $CO \cdot NH \cdot CH[(CH_2)_3NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2] \cdot CO \cdot NH \cdot CH[(CH_2)_3NH \cdot C(:NH) \cdot NH_2] \cdot CO \cdot NH$ — (Kossel und Cameron). Da die Guanidogruppe des Arginins, wie auch des Guanidins selbst, unter den Bedingungen der Slykeschen Methode keinen Stickstoff abspaltet und nach Sörensen auch mit Formaldehyd nicht reagiert, so spalten argininreiche aber lysinfreie Eiweißkörper (Salmin, Clupein, Esocin, Zein, Scombrin, Hordenin) bei der volumetrischen Stickstoffbestimmung keinen

Stickstoff ab und sind auch nicht formoltitrierbar (Kossel und Gawrilow, Kossel und Weiß).

Das durch hydrolytische Prozesse losgelöste Arginin läßt sich namentlich in Pflanzen während der Keimperiode nachweisen. Während die Cotyledonen der ungekeimten Pflanzen nur wenig, bisweilen gar kein Arginin enthalten, steigt der Arginingehalt der Extraktivstoffe innerhalb der ersten Wochen der Keimung bedeutend, besonders wenn diese unter Lichtabschluß erfolgt, späterhin findet dann wieder eine Abnahme des mobilisierten Arginins statt, welches zum Aufbau anderer Aminosäuren verwendet wird. Auch in den Reserveorganen (Wurzeln und Knollen) findet sich freies Arginin (Schulze). Es wurden isoliert aus 25 kg Kohlrüben 1 g Argininnitrat, aus 25 kg Topinamburknollen 0,63 g, aus 10 kg Schwarzwurzeln 3,6 g, aus 10 kg Cichorienwurzeln 0,76 g. Beim autolytischen Zerfall der Pflanzen, wie er sich im Ackerboden vollzieht, werden die Hexonbasen frei und lassen sich als solche aus den meisten kultivierten Böden isolieren.

Im Organismus höherer Tiere ließ sich freies Arginin nur in seltenen Fällen nachweisen, und zwar namentlich in Organen und Geweben, wo intensive Neubildungen stattfinden. Es findet sich in der Milz (Gulewitsch und Jochelsohn), im Stierhoden (Totani und Katsujama) und tritt auch im Exsudat karzinomatöser Geschwülste auf, eine Beobachtung, die mit dem oben erwähnten Argininreichtum neoplastischer Gewebe in Einklang steht (Drummond). In einem Falle von Phosphorvergiftung hat Wohlgemuth aus dem Harn Arginin in der Form eines zweifelhaften Pikrolonates isolieren können.

Die oxydativen Fähigkeiten des Säugetierorganismus und das Vorhandensein spezifischer argininabbauender Fermente (vgl. S. 149) vermögen offenbar dieser Aminosäure auch dann noch Herr zu werden, wenn abnorme Mengen in den Kreislauf gebracht werden. Auch bei bakteriellen und autolytischen Prozessen, wie sie sich z. B. bei der Reifung des Käses geltend machen, unterliegt das in Freiheit gesetzte Arginin rasch einer Veränderung, so daß es in den Autolysenprodukten nicht mehr nachgewiesen werden kann (Winterstein und Thöny).

Bei niederen Tieren, wie beim Flußkrebs, der Krabbe und dem Hummer ist diese argininabbauende Fähigkeit weniger ausgeprägt, hierauf ist es zurückzuführen, daß sich in Extrakten dieser Tiere freies Arginin vorfindet (Ackermann und Kutscher,

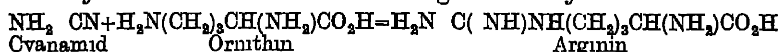
Kutscher, Suzuki, Yoshimura und Irie). Weiter unten wird darauf hingewiesen werden, daß dieses differente Verhalten in engem Zusammenhang mit dem Kreatin- und dem Kreatininstoffwechsel steht.

In welcher Weise sich das Argininmolekül aufbaut, ist noch völlig ungeklärt. Ob der Tierkörper Arginin aus anderem Stickstoffmaterial überhaupt zu synthetisieren vermag, d. h. ob Arginin ein lebenswichtiger Baustein ist, welcher dem tierischen Organismus in irgend einer Weise vorgebildet, zugeführt werden muß, ist gleichfalls unentschieden. In der Pflanze kann eine solche Synthese jedenfalls nicht bestritten werden. Über den intimen Vorgang vermögen wir aber nur Vermutungen zu äußern. Die Reversibilität, welche die in den lebenden Zellen sich vollziehenden Vorgänge auszeichnet, läßt z. B. erwarten, daß ebenso wie sich aus Arginin unter dem Einfluß einer Arginase Ornithin und Harnstoff bildet, umgekehrt aus Harnstoff und Ornithin Arginin hervorgehen kann. Der Umstand, daß dieser Prozeß sich in vitro nicht hat realisieren lassen, ist kein Gegenbeweis. Auch die Polypeptidverkettung ist außerhalb der lebenden Zelle nicht gelungen, wiewohl sie eine Grundlage unserer Anschauungen über den Aufbau des Eiweißes bildet.

Zur Darstellung des Arginins verwendet man in der Regel ein argininreiches, leicht zugängliches Eiweiß, als solches können Edestin aus Hanfsamen (Rießer, Fischer und Suzuki) und Clupein aus Heringstestikeln (Gulewitsch) bezeichnet werden. In letzterem Falle braucht man natürlich nicht von dem reinen Clupein auszugehen, sondern kann die Testikel direkt der Hydrolyse unterwerfen.

Aus den Hydrolysaten fällt man das Arginin mit den anderen Hexonbasen als Phosphorwolframsäureverbindung. Diese wird mit Baryt zerlegt, worauf sich mit barytalkalischer Silbernitratlösung das Arginin als Silberverbindung abtrennen läßt. Das gleichzeitig anwesende Histidin, welches sich mit barytalkalischer Silbernitratlösung ebenfalls abscheidet, läßt sich durch fraktionierte Fällung (vgl. S. 17 und 176) abtrennen. Die Silberverbindung des Arginins wird in schwefelsaurer Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt und in das Carbonat übergeführt. Die Reinigung des so erhaltenen rohen Arginincarbonats kann entweder über das saure Silbernitratdoppelsalz oder über das schwer lösliche Pikrat erfolgen.

Schulze und Winterstein ist es gelungen durch Anlagerung von Cyanamid an Ornithin das Arginin zu synthetisieren



$NH_2\ CN + H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)CO_2H = H_2N\ C(\ NH)NH(CH_2)_3CH(NH_2)CO_2H$
Cyanamid Ornithin Arginin

Diese Synthese ist fur die Konstitutionsfrage nicht entscheidend, da sich das Cyanamid ebensowohl an die α- wie an die δ-Aminogruppe des Ornithins anzulagern vermag Indem Sorensen die Cyanamidsynthese einmal mit α-Benzoylornithin, $H_2N(CH_2)_3CH(NH\ COC_6H_5)COOH$, das andere Mal an δ-Benzoylornithin, $C_6H_5CO \cdot NH(CH_2)_3CH(NH_2)CO_2H$, ausfuhrte, gelangte er zu zwei verschiedenen Argininen, einer α-Guanido-δ-amidovaleriansaure und einer δ-Guanido-α-aminovaleriansaure Nur die d-Form der letzteren erwies sich identisch mit dem naturlich vorkommenden d-Arginin

Das freie Arginin bildet rosettenartige Drusen von rechtwinkligen oder zugespitzten Tafeln und dünnen Prismen Es schmilzt unter Zersetzung bei 207—207,5°, besitzt einen schwach bitteren Geschmack In Wasser ist es leicht loslich, in heißem Alkohol fast unloslich. Das aus pflanzlichen und tierischen Proteinen dargestellte Arginin dreht in saurer Losung nach rechts Bei Gegenwart von freier Mineralsaure wird das Drehungsvermogen erhoht $[\alpha]_D$ (berechnet für das Chlorhydrat) ohne Zusatz von freier Salzsäure in waßriger 17,782%iger Losung = + 10° Fugt man zu der waßrigen Losung noch Salzsaure, so steigert sich das Drehungsvermogen auf nahezu das Doppelte

Bei kunstlicher pankreatischer Verdauung von Antipepton und von Fibrin wurde ein racemisches Arginin erhalten (Kutscher). Dieses findet sich entweder als solches im Fibrin oder es entsteht durch Kombination von d-Arginin aus Fibrin und l-Arginin aus Pankreaseiweiß Künstlich vermag man Arginin dadurch zu racemisieren, daß man es mit seinem funffachen Gewicht konzentrierter Schwefelsaure bis zum beginnenden Sieden, oder mit 5%iger Schwefelsaure langere Zeit im geschlossenen Rohre auf 160—180° erhitzt (Rießer)

Welche biologische Bedeutung dem Arginin im intracellularen Stoffwechsel zukommt, ist nicht naher bekannt. Man darf nur annehmen, daß es sich, infolge seiner reaktionsfahigen basischen Gruppen, zum Umbau in andere Stickstoffverbindungen — Aminosauren oder Purinkörper — am besten eignet, oder sonstigen Anforderungen am raschesten gerecht zu werden versteht. Da es

bei seinem Freiwerden aus dem Eiweißverband die OH-Ionenkonzentrationen erheblich verändert, ist schon dadurch möglich, daß die hiervon abhängigen fermentativen Reaktionen wesentlich beeinflußt werden können. Die Trypsinverdauung des Eiweißes z. B. wird durch Arginin wie durch freies Alkali fördernd beeinflußt, wenn ein gewisses Optimum der Konzentration nicht überschritten wird. Es kann also bei der Proteolyse abgespaltenes Arginin in gewisser Hinsicht autokatalytisch wirken, auch die Emulgierung der Fette kann durch freiwerdendes Arginin erleichtert werden (Lawrow).

Die Umwandlung des Arginins in andere Aminosäuren, vorzugsweise in Asparagin, hat Schulze mit seinen Mitarbeitern klargelegt. Die Bedeutung für den Purinstoffwechsel erhellt aus den Versuchen von Ackroy und Hopkins, welche zeigten, daß ein Aminosäuregemisch dem Arginin oder Histidin entnommen wurde, keine vollwertige Nahrung darstellt und Störungen des Stoffwechsels verursacht, die besonders in einer Verminderung der Allantoinausscheidung zum Ausdruck gelangen. Zulage von Histidin oder Arginin vermag die Stoffwechsel- und Wachstumsstörungen zu beheben, und zwar genügt eine dieser beiden Aminosäuren, deren chemische Konstitution den Übergang in Pyrimidin- und Purinderivate glaubwürdig erscheinen läßt.

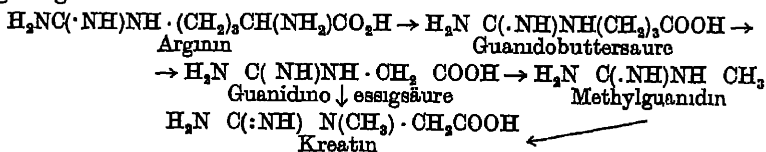
Die Reaktionsbereitschaft des Arginins wird bei der Benzoesäurevergiftung der Vögel ausgenutzt. Hier ist durch die Ornithinausschwemmung auch der Chemismus klar erkennbar. Bei fast allen anderen intermediären Umsetzungen ist man auf Vermutungen angewiesen. Entwickelt man auf Grund des chemischen Verhaltens die Möglichkeiten, die sich a priori für den biochemischen Abbau des Arginins ergeben, so lassen sich vier wesentlich verschiedene Reaktionsfolgen annehmen:

1. Die Guanidingruppe wird unter Einwirkung einer Arginase verändert, dann bildet sich Ornithin, welches im Organismus den Seite 128 diskutierten Umsetzungen (Kuppelung, Decarboxylierung usw.) unterliegt. Die Arginase ist von Kossel und Dakin als ein in der Leber verschiedener Tiere enthaltenes spezifisch für die Argininspaltung eingestelltes Ferment entdeckt worden. Auch in der Milz, Thymus und in der Duodenalschleimhaut, sowie in der Niere, in der Hefe und in den Sojabohnen (Shiga) konnte es nachgewiesen werden, doch hat Edlbacher, mit der exakteren formoltitrimetrischen Methode arbeitend, festgestellt, daß die

Arginase nur in der Leber vorkommt, bei Vögeln und Reptilien jedoch auch in diesem Organe fehlt. Die Versuchsergebnisse waren die gleichen, ob mit bluthaltigen oder blutfreien Organen gearbeitet wurde; Zusatz von Serum bewirkt keine Aktivierung eines Organbreies, der an sich nicht aktiv ist (vgl. auch hierzu Thomas, Thomas und Goerne).

Daß auch die Bakterien Arginin zu spalten vermögen, beweist das Auftreten von Putrescin bei der Argininfäulnis, und zwar ist es bei der bis jetzt strenge geltenden Spezifität der Arginase wahrscheinlich, daß die Harnstoffabspaltung am Arginin und nicht erst am Agmatin erfolgt. Gleich wie die im Leberpreßsaft enthaltene Arginase wirkt ein in den Pflanzen vorkommendes Ferment (Kiesel). Das bei der Spaltung gebildete Ornithin läßt sich aber nur nachweisen, wenn man in größeren Konzentrationen arbeitet, da das Phosphorwolframat des Ornithins eine immerhin in Betracht kommende Löslichkeit besitzt. Der gebildete Harnstoff ist nur in den Pflanzen nachweisbar, welche wie die Pilze keine Urease enthalten.

2. Der Guanidinkomplex bleibt intakt und es vollzieht sich am Arginin die von Knoop studierte β-Oxydation der Aminosäuren, es bildet sich zunächst Guanidobuttersäure, aus dieser Guanidoessigsäure, aus dieser Methylguanidin, das nach Anlagerung an Essigsäure oder Glykolsäure als Kreatinin zur Ausscheidung gelangt.



Zahlreiche Untersuchungen haben sich bemüht, für diese postulierten Übergänge experimentelle Stützpunkte zu gewinnen und da man für Kreatinin einfache und genaue Bestimmungsmethoden besaß, war es naheliegend, die Bestätigung dieser Hypothese in einer Zunahme der Kreatininbildung zu finden, welche nach Einführung von Arginin oder eines der als Zwischenprodukte in Betracht kommenden Körper — Guanidinobuttersäure, Guanidinoessigsäure bezw. Glykocyamidin, Methylguanidin — im Tierkörper nachzuweisen war. Diese Arbeiten sollen beim Kreatinin ausführlicher erwähnt werden. Die zum Teil sich widersprechenden Befunde sind zwar nicht imstande die genetische Beziehung

zwischen Arginin, Kreatin und Kreatinin eindeutig zu beweisen. Doch scheinen solche zum mindesten wahrscheinlich, zumal auch phylogenetisch das Arginin bei den Crustaceen sich als Vorläufer und Stellvertreter des Kreatins erweist (Ackermann und Kutscher).

Guanidino-n-Valeriansäure entsteht aus Arginin bei reduktiver Desamidierung (Ackermann, Engeland und Kutscher) wie sie besonders von gewissen Bakterien bei der Faulnis vollzogen wird.

3 Der Guanidinkomplex bleibt intakt, ebenso die α-standige Aminogruppe, in diesem Falle bildet sich das Agmatin $H_2NC(NH)NH(CH_2)_4NH_2$, das bei der Faulnis und beim Erhitzen des Arginins unter Druck erhaltlich ist

4. Es wird sowohl die α-Amidogruppe, wie die δ-Guanidogruppe abgespalten. Hierbei bilden sich Mono- und Dicarbonsäuren, Valeriansäure, Essigsaure, Bernsteinsäure, Buttersaure, wie sie bei der Oxydation von Arginin oder argininhaltigen Komplexen mit Kalium oder Calciumpermanganat (Kutscher und Schenk) erhalten wurden Es ist klar, daß auch fermentative und bakterielle Prozesse das Arginin in gleicher Weise verandern konnen

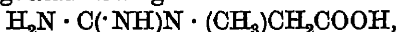
Das Kreatin und Kreatinin.

Die Methylguanidinoessigsaure

$$H_2N \cdot C(\cdot NH)N \cdot (CH_3)CH_2COOH,$$

das Kreatin, ist schon im Jahre 1835 von Chevreul aus Bouillontafeln isoliert worden; sie wurde spater von Liebig eingehend untersucht und von Gregori, Grohe, Vallenciennes und Frémy als regelmaßiger Bestandteil der Muskeln verschiedener Tierarten nachgewiesen.

Das Anhydrid der Methylguanidinoessigsäure, das Kreatinin $HN \cdot C(.NH) \cdot N(CH_3)CH_2CO$ wurde von Pettenkofer 1844 im



Harn entdeckt. Erst in neuester Zeit ist es aber gelungen, die physiologischen Beziehungen, welche diese beiden chemisch so nahe verwandten Substanzen miteinander verknüpfen, einigermaßen aufzuklaren. Dies lag zum Teil daran, daß fruher Verfahren ausgeubt wurden (vgl. S 180), welche hochstens fur das Kreatinin annähernd sichere Werte ergaben Die gleichzeitige Berücksichtigung von Kreatin und Kreatinin ist aber eine prinzipielle Notwendigkeit, um uber solche Zusammenhange eindeutige Aufschlüsse

zu erhalten. Dies ist erst möglich geworden, seitdem Folin seine handliche colorimetrische Kreatin- und Kreatininbestimmung eingeführt hat.

Wiewohl Kreatin und Kreatinin chemisch sehr nahe verwandt und leicht ineinander überführbar sind, so liegen im Tierkörper die Verhältnisse doch nicht so einfach, daß ein Plus an Kreatinin auch ein entsprechendes Plus an Kreatin bedeutet und umgekehrt. Vom physiologischen Gesichtspunkte aus sind Kreatin und Kreatinin grundsätzlich verschieden. Letzteres ist ein Stoffwechselendprodukt, das, einmal gebildet, den Tierkörper zum größten Teil unverändert passiert. Ersteres wird im Organismus gewöhnlich noch weiter verändert, es ist ein intermediäres Stoffwechselprodukt. Unter bestimmten physiologischen und pathologischen Bedingungen tritt jedoch auch das Kreatin als Stoffwechselprodukt auf. Eine eingehendere Schilderung des Vorkommens und des biochemischen Verhaltens der beiden Guanidinoderivate wird deren verschiedene biologische Wertigkeit und Wechselbeziehungen deutlicher zutage treten lassen.

Das Kreatin findet sich in den Muskeln der Warmblüter und der meisten Kaltblüter; nur bei einigen Crustaceen (Krebs, Krabbe) fehlt es vollständig. An seine Stelle tritt das Arginin. Ob sich das Kreatin im lebenden Muskel in freiem Zustande oder in lockerer Bindung befindet, ist unentschieden (Urano), auf jeden Fall wird eine solche Verbindung, wenn sie besteht, schon durch geringe physikalische Eingriffe — Kochen, Zerkleinern — gelöst. Kreatinin ist in den Muskeln nicht (Brown, Graham und Cathcart, Grindley und Woods, Mellanby) oder nur in geringer Menge (Myers und Fine) enthalten. Wenn trotzdem bisweilen ein beträchtlicher Kreatiningehalt der Muskeln der Warmblütern festgestellt werden konnte, so liegt dies an der leichten Überführbarkeit des Kreatins in sein Anhydrid. Die natürliche Acidität des Muskelextraktes genügt schon, um beim Kochen diese Umwandlung herbeizuführen. Auf solche sekundäre Anhydrisierung ist der wechselnde Kreatiningehalt der Fleischextrakte zurückzuführen.

Nach Grindley und Woods schwankt der Kreatiningehalt käuflicher Fleischextrakte zwischen 0,83—5,21%, der Kreatingehalt zwischen 0,55 bis 4,79%, die Summe der Kreatinkörper liegt zwischen 1,38—5,88%. Auch in selbstangefertigten Fleischextrakten wurden teilweise recht erhebliche Schwankungen, sowohl des präformierten Kreatinins (2,3—7%) als auch des Kreatins (0,75—7,5%) festgestellt (Baur und Trümpler). Aus 1000 g

gutem europaischem Schlachtfleisch werden etwa 30—35 g Extrakt mit 7,5—8,9% Gesamtkreatinin erhalten

Im frischen Muskel ist der Kreatingehalt bei verschiedenen Tierarten ein ziemlich konstanter

Fur das Kaninchen ergab sich ein Kreatingehalt von 0,52%, für den Hund 0,37%, fur die Katze 0,45% (Myers und Fine, Folin und Buckmann, Rießer), fur Rindfleisch 0,4278—0,4522%, fur Schaffleisch 0,4059 bis 0,4185%, fur Schweinefleisch 0,4313—0,4721%, fur Pferdefleisch 0,3763 bis 0,3948% (Hoogenhuyze und Verploegh), im Fleisch des Wildkaninchens 0,2% (Yoshimura) Etwas andere Werte fand Cabella Mario: 0,3724% in den Muskeln des Rindes, 0,4251% beim Huhn, 0,3654% bei der Ente, 0,28% im Fleisch des Fisches Pejerrey, 0,3038% im Fleisch von Phycis brassiliensis Suzuki, Yoshimura und Irie fanden im Fleisch des Lachses 0,32%, im Fleisch des Magura 0,3%. Der Herzmuskel enthalt beim Hund, Rind und Huhn weniger Kreatin als das willkurliche Muskelgewebe. Noch geringer ist der Kreatingehalt in glatten Muskeln. Er beträgt in der Harnblase etwa $^{1}/_{3}$ des Gehaltes der gestreiften Muskulatur, 0,1093% Ähnliche Verhaltnisse ergaben sich bei der Untersuchung der Harnblase und der Muskulatur des Magens beim Schwein (Saiki) und im Retractor penis des Rindes (Buglia und Costantino) Die Brustmuskulatur von Vogeln (Ente, Huhn) zeigt einen großeren Kreatingehalt als die Schenkelmuskulatur Beim Huhn ist der Kreatingehalt der Schenkelmuskulatur 0,3477—0,368% gegenuber von 0,4075—0,4813% Kreatin in den Brustmuskeln; bei den Enten 0,3477—0,3832% bezw 0,4173—0,5216% Das Prozentverhältnis zwischen Gesamtstickstoff und Kreatinstickstoff schwankt fur die willkurlichen Muskeln der Säuger, Vogel, Fische und fur den Herzmuskel des Rindes zwischen 3 und 4, zwischen 4 und 5 fur die Brustmuskeln der Vogeln; bewegt sich um 1 fur den Herzmuskel des Huhns und die glatten Muskelgewebe (Harnblasenmuskulatur des Rindes).

Der normale Psoasmuskel des Menschen enthalt 0,36 bis 0,421% Kreatin (Denis, Myers und Fine) Bei einer Reihe von Fällen, die nach verschiedenen Krankheiten im kachektischen Zustande gestorben waren, war der Kreatingehalt der Muskulatur absolut und relativ erniedrigt Die Muskeln der Kinder zeigen einen geringeren Kreatingehalt Der Kreatingehalt des Säuglingsmuskels wurde von Rose zu 0,19% gefunden. Im bebruhteten Hühnerei tritt Kreatin erst am 12 Tage der Entwicklung auf (Mellanby).

In geringer Menge findet sich das Kreatin auch im Blut (Gottlieb und Stangassinger, Folin, Feigl) Nach Feigl schwankt der Kreatingehalt im Blute gesunder Menschen zwischen 5—10 mg pro 100 ccm Blut, also zwischen 0,005—0,01% Ganz geringe Mengen von Kreatin sind im Gehirn nachgewiesen worden (Städeler)

Das in den Muskeln abgelagerte Kreatin ist wahrscheinlich ein Stoffwechselprodukt der Muskelzellen, es ist jedoch kein Stoffwechselendprodukt, sondern unterliegt im Organismus noch weiteren, zum Teil nicht naher bekannten Veranderungen. Zum Teil, und zwar etwa zu 2—3% (Myers und Fine), wird es in Kreatinin verwandelt, welches im Harn zur Ausscheidung gelangt. Unter bestimmten Verhaltnissen aber kann das dem Korper zugeführte oder in ihm gebildete Kreatin auf diese Weise nicht bewaltigt werden und gelangt durch die Niere unverandert zur Ausscheidung Es erfolgt Kreatinurie. Solche Verhaltnisse treten namentlich in den Versuchen klar zutage, wo Kreatin oder kreatinhaltiges Material dem Organismus auf oralem oder subkutanem Wege einverleibt wurde (vgl hierzu die Arbeiten von Myers und Fine, Towles und Voegtlin, Plimmer, Dick und Lieb, van Hoogenhuyze und Verploegh, Rose, Dimitt und Cheatham, Klercker)

Ein wie großer Teil des mit der Nahrung als Fleisch oder als Extrazulage eingenommenen Kreatins im Harn unverandert zur Ausscheidung gelangt, wird durch komplizierte, noch wenig geklarte Verhaltnisse bestimmt Auf jeden Fall scheint das mit dem Fleisch eingenommene Kreatin eine beträchtlichere Zunahme der Kreatininausscheidung zu veranlassen, als das reine Kreatin (Burns und Orr) Ob diese Kreatininmehrausscheidung tatsachlich auf das mit dem Fleisch zugefuhrte Kreatin zu beziehen ist, oder ob es den anderen im Fleisch enthaltenen Guanidinverbindungen (Arginin, Methylguanidin) entstammt, oder eine Folge der Verdauungstatigkeit oder vermehrter Diurese darstellt, ist unentschieden.

Ähnliche Zustände wie bei experimenteller Kreatinzufuhr bilden sich im Korper auch aus endogenen Ursachen, d h. es erfolgt eine vermehrte Bildung von Kreatin, eine Steigerung des Muskelkreatins, eine Erhohung des Harnkreatinins und eine Ausscheidung von unverändertem Kreatin (Kreatinurie) Um uber die speziellen zur Kreatinbildung fuhrenden physiologischen Funktionen Aufschluß zu erhalten, hat man diese Faktoren oft zum Gegenstand quantitativer Untersuchungen gemacht Anfänglich verfolgte man namentlich die Kreatininwerte des Harns (vgl. weiter unten), spater schenkte man jedoch auch dem Harn- und Muskelkreatin mehr Beachtung Seit Liebig, der in den Muskeln eines gehetzten Fuchses einen zehnmal größeren

Kreatiningehalt feststellte, als in den Muskeln gefangener Tiere, hat man immer wieder in Versuchen an Menschen, Tieren und isolierten Organen den Einfluß der Muskelarbeit auf die Kreatinbildung bezw Kreatininausscheidung untersucht. Ältere Arbeiten, die am tetanisierten Froschmuskel (Jarokin, Monari), an Huhnern (Voit) und an Hunden (Voit, Meißner) oder in Selbstversuchen (Gregor) die Frage lösen wollten, kamen sowohl zu einer bejahenden, wie einer verneinenden oder unentschiedenen Antwort. Diese ist jedoch schon aus den erwähnten methodischen Grunden — im allgemeinen wurde die Neubauersche Kreatininbestimmung angewendet — in keinem Falle beweisend Auch fur die geringen Differenzen, welche die Kreatininausscheidung bei demselben Individuum und bei derselben Kost und Lebensweise immerhin zeigt (van Hoogenhuyze und Verploegh), ist nicht genugend Rücksicht genommen worden und man hat unbedeutende Schwankungen, wie sie normalerweise vorkommen, auf einen Einfluß der Muskelarbeit zuruckgefuhrt. Mit der Folinschen Methodik stellte Weber am uberlebenden, schlagenden Säugetierherzen eine Kreatinbildung fest. Auch die durch Cinchonin an Hunden hervorgerufenen Krampfe bedingen eine vermehrte Kreatininausscheidung und eine mit dieser parallel gehende Verarmung an Muskelkreatin Bei elektrischer Reizung des Froschmuskels konnten Brown, Graham und Cathcart eine Erhohung des Kreatingehaltes beobachten, wahrend in analogen Versuchen von Mellanby die Steigerung des Kreatins nur unbedeutend war

Eine Erklarung dieser Widersprüche ergab sich durch die sogenannte Tonustheorie (Pekelharing, Pekelharing und van Hoogenhuyze, Pekelharing und Harkink) Danach ist es nicht die durch rhythmische Kontraktionen bedingte Muskelarbeit, welche die Bildung von Kreatin und die Kreatininausscheidung anregt, sondern der auf speziellen vitalen Vorgängen beruhende Muskeltonus. Wird dieser durch physiologische, mechanische oder chemische Reize verstarkt, so resultiert eine gesteigerte Kreatinbildung Hierauf beruht das Absinken des Harnkreatinins im Schlaf und wahrend der Bettruhe, seine Verminderung nach großen Dosen von Bromkali und der verminderte Kreatingehalt von Muskeln, die durch operative Eingriffe (Nervendurchschneidung) sich im Entspannungszustand befanden, gegenüber solchen, die infolge anderer experimenteller Schadigungen dauernd kontrahiert waren. Auch die bei herabgesetzter Lebens-

tätigkeit (Lähmung der unteren Extremitäten) stark verminderte Kreatininausscheidung (bis 9,2 mg pro Kilogramm) ist wenigstens zum Teil auf einen reduzierten Muskeltonus zurückzuführen. Andererseits bedingt eine willkürliche Ausspannung der Muskeln (Pekelharing und Harkink), eine Anregung der vitalen Funktionen durch Stimulantien (Alkohol, Strychnin, Cola, Veratrin) oder durch Fieber eine Steigerung des Harnkreatinins In gleicher Weise bewirken am überlebenden Froschmuskel tonisierende Substanzen (Veratrin, Nicotin, $CaCl_2$, NaCNS) eine Zunahme des Muskelkreatins und schließlich vermag auch die Wärme und Totenstarre dessen Erhöhung herbeizuführen

Außer diesen, auf Tonusänderungen beruhenden Verschiebungen des Kreatinstoffwechsels, verursachen alle jene Vorgänge, die einen gesteigerten Zellumsatz, namentlich aber einen gesteigerten Abbau des Körpereiweißes bedingen, eine Überschwemmung des Körpers mit Kreatin, als deren Folge neben einer Steigerung der Kreatininausscheidung eine Kreatinurie auftritt Beim normalen Erwachsenen genügt die Kreatininausscheidung im Verein mit dem unbekannten oxydativen Abbau, um des im intermediären Stoffwechsel entstehenden Kreatins Herr zu werden. Bei den unerwachsenen Personen, wo der endogene Stoffwechsel ein regerer ist, oder wo die oxydativen Fähigkeiten noch nicht völlig ausgebildet sind, ist dies nicht der Fall Kinder scheiden bis zum Alter von 15 Jahren neben Kreatinin regelmäßig Kreatin im Harn aus (Powis und Raper, Folin und Denis, Rose, Denis, Kramer und Minot, Mendel und Rose). Während der Entwicklung des Kindes nimmt der Kreatininkoeffizient des Harnes, Kreatinin pro Kilogramm Körpergewicht, dauernd zu und das Kreatin verschwindet bei völliger Entwicklung

Als physiologische Kreatinurie kann die von Benedikt und Diefendorf festgestellte Hungerkreatinurie betrachtet werden. Das zuerst am Menschen beobachtete Auftreten von Kreatin im Hungerzustande (0,15—0,3 g täglich) ist späterhin von anderen Forschern auch an Säugetieren bestätigt worden. Das Kreatin, welches während des Hungers erscheint, stammt aus den Muskeln. Hierfür spricht der zu Anfang der Hungerperiode gesteigerte Kreatingehalt der Muskeln, Beobachtungen an Kaninchen (Myers und Fine), an Tauben (Demant), an Kaninchen und Hühnern (Mendel und Rose). Gegen das Ende der Verhungerung nimmt der Kreatingehalt des Muskels wieder ab, bedingt durch die große

Ausschwemmung in den Harn. Die Abnahme des Gesamtkreatins des Körpers, welche durch die vermehrte Ausscheidung verursacht ist, belauft sich auf 40—50 % des Initialgehaltes.

Auch bei verschiedenen Krankheiten, die mit einem intensiven Zerfall oder Umsatz der Körperzellen einhergehen, tritt Kreatinurie auf. Shaffer fand bei akutem Fieber, bei Morbus Basedowii und schwerem Diabetes Werte bis zu 0,6 g im Tagesharn; bei Typhus sogar 2 g, bei postpartalen Zuständen 0,5—1,5 g. Bei Leberkrebs konnte van Hoogenhuyze und Verploegh bis zu 4 g Kreatin im Harn nachweisen. Bei kongenitaler Amyotonie (Powis und Raper) und anderen Muskeldystrophien (Levene und Kristeller) ließ sich ebenfalls eine erhöhte oder abnorme Kreatinausscheidung feststellen.

In innigem Zusammenhang mit der Kreatinurie steht offenbar der Kohlenhydratstoffwechsel. Wenn der Körper keine Kohlenhydrate mehr empfängt, wie beim Hungern, oder sie nicht oder nur teilweise verwerten kann, wie beim Diabetes, oder wenn die Leber kein Glykogen mehr anzusetzen vermag, greift er eben das Körpereiweiß an, als dessen spezifisches Abbauprodukt das Kreatin im Harn erscheint. Das Kreatin ist ein Indicator für gestörten oder fehlenden Kohlenhydratumsatz. Demgemäß zeigt sich Kreatinurie bei den verschiedenartigsten Störungen der Kohlenhydratverbrennung, bei Pankreas diabetes (Rose), bei Phlorrhizindiabetes (Cathcart und Taylor), bei Diabetes mellitus (Krause und Kramer), bei Adrenalinglykosurie (Tsuji), bei Hydrazinvergiftung (Adam). Der Kreatingehalt des Diabetikerharns beträgt 0,1 bis 0,5 g (Taylor), 0,1—0,6 g (Shaffer). Verfütterung von Fett oder von Fett und Eiweiß hat keinen Einfluß auf die Kreatinurie fastender Kaninchen (Mendel und Rose). Die Beeinflussung der Kreatinurie durch Eiweißfütterung (Wolf und Osterberg) an Hunden ist eine indirekte, indem das Eiweiß in Kohlenhydrate umgewandelt wird (vgl. dagegen Denis, Kramer und Minot, Denis und Minot).

Neben der Störung der Kohlenhydratverbrennung kann eine Verschiebung des H- und OH-Ionengleichgewichts die Ursache einer Kreatinausscheidung in den Harn darstellen. Bei Kaninchen, die mit Hafer und Korn neben einer ausreichenden Menge von Kohlenhydraten gefüttert wurden, erschien sehr bald Kreatin in beträchtlicher Menge im Harn. Dabei entstand als Folge dieser Fütterungsart eine ausgeprägte Acidosis, die in einer

hohen H-Ionenkonzentration des Harns zum Ausdruck kam. Andererseits verschwindet das Kreatin sofort aus dem Harn, sobald eine reichlich basenbildende Kost, z. B. Rüben, verabreicht wird, wobei zugleich der Harn alkalisch wird (Underhill). Auch die während der ersten Hungertage bestehende Kreatinurie läßt sich gleichzeitig mit der sauren Harnreaktion durch Infusion von $NaHCO_3$ zum Verschwinden bringen. Bei der Phlorrhizin- und bei der Hydrazinkreatinurie kann jedoch die Kreatinausscheidung auch bei alkalischer Harnreaktion weiter bestehen (Underhill, Underhill und Baumann).

Die Ausscheidung von Kreatinin im Harn der Wirbeltiere ist, wie bereits mehrfach erwähnt, dadurch bedingt, daß ein bestimmter Teil — ca. 2—3 % — des mit der Nahrung oder durch den Zellstoffwechsel in den Kreislauf gebrachten Kreatins in Kreatinin umgewandelt wird. Nur bei den Vögeln (Paton, Paton und Mackie) bleibt diese Umwandlung aus, und im normalen Vogelharn findet sich infolgedessen Kreatin an Stelle des Kreatinins. Nach Gottlieb und Stangassinger soll die Anhydrisierung des Kreatins vorzugsweise in der Leber und in der Niere stattfinden. Sie stellten fest, daß nach mehrstündiger Durchblutung der überlebenden Organe etwa 50 % des zugesetzten Kreatins in Kreatinin verwandelt war. Diese Umwandlung vollzieht sich aber auch schon bei der Digestion von Kreatin mit Blut. Sie ist von Seemann auch bei der Einwirkung von Muskelautolysat auf Kreatin beobachtet worden. Mellanby hat die Versuche von Gottlieb und Stangassinger mit der Vermutung bakterieller Nebenwirkungen angezweifelt, Rothmann und van Hoogenhuyze und Verploegh sie jedoch bestätigt. Letztere, sowie Lefmann fanden in der bei Leberinsuffizienz gesteigerten Kreatinurie, auch einen Hinweis für die vorzugsweise in diesem Organ stattfindende Umwandlung des Kreatins in Kreatinin, doch sind diese Befunde nicht eindeutig, weil ebensowohl der bei diesen Kranken veränderte Stoffwechsel, namentlich der endogene Eiweißzerfall, eine Ursache für das Auftreten von Kreatin im Harn abzugeben vermag, wie das Darniederliegen der Leberfunktion. Daß die Leber nicht ausschließlich das kreatininbildende Organ darstellt, beweisen auch die Versuche von Towles und Voegtlin, die an Hunden mit Eckscher Fistel das Vermögen der Kreatininbildung nicht vermißten. Auch bei der Chronnephritis wird fast alles Kreatin in Kreatinin verwandelt (Lefmann), wahrscheinlich durch Veränderung der Harnreaktion.

Daß eine alkalische Reaktion des Harns das Auftreten von Kreatin zu begünstigen vermag, haben auch Pekelharing und van Hoogenhuyze hervorgehoben.

Das in den Kreislauf gebrachte Kreatinin wird im Organismus nur wenig angegriffen. Bis gegen 80 % werden im Harn unverändert ausgeschieden.

Czernecki fand nach einer Eingabe von 4 g Kreatinin ungefähr die Hälfte wieder im Harn. Myers und Fine bestimmten im Kaninchenharn sogar 77—82% des verfütterten Kreatinins. Eine Umwandlung in Kreatin konnten sie nicht beobachten. Subkutane Zufuhr von Kreatinin bedingte jedoch ebenfalls wie Kreatininjektion eine Steigerung des Muskelkreatins (um ca. 6%).

Auch Rose-Dimitt und Cheatham konnten nach Eingabe einer großen Menge Kreatinin keine Anhaltspunkte für eine Bildung von Kreatin aus Kreatinin gewinnen.

Eine geringe Zerstörung des Kreatinins vollzieht sich auch bei der Autolyse verschiedener Organe — Milz, Leber, Niere, Nebenniere, Schilddrüse, Lunge — (Gottlieb und Stangassinger). Arginase vermag Kreatin und Kreatinin nicht zu verändern (Dakin). Die sekundären Umwandlungsprodukte des Kreatinins sind ebenso unbekannt wie die Oxydationsprodukte des Kreatins. Es ist jedoch möglich, daß sich bei beiden hydrolytische Vorgänge vollziehen, die zu Sarkosin oder Methylhydantoin führen. Wenigstens ist es Ackermann gelungen, bei der Fäulnis des Kreatinins diese Bestandteile nachzuweisen. Da sich bei 12-tägiger Kreatininfäulnis N-Methylhydantoin nachweisen ließ, bei vierwöchentlicher aber nicht, sondern nur Sarkosin, so liegt es nahe, anzunehmen, daß der fermentative Abbau des Kreatinins bei der Fäulnis über N-Methylhydantoin zu Sarkosin führt. Eine Bildung von Harnstoff aus Kreatin und Kreatinin scheint jedoch kaum stattzufinden (Rose, Dimitt und Cheatham, Folin und Denis).

Die Quantität des mit dem Harn ausgeschiedenen Kreatins zeigt bei demselben Individuum relativ geringe Schwankungen. Bei Männern ist sie höher als bei Frauen. Sie beträgt bei ersteren ungefähr 2 g pro Tag (van Hoogenhuyze und Verploegh), pro Kilogramm Körpergewicht ca. 0,024 g (Palmer, Means und Camble), bei Frauen beträgt die tägliche Ausscheidung pro Kilogramm Körpergewicht 10,46—14,97 mg (Hull), 10—25 mg (Fracy und Clark), 18 mg (Palmer, Means und Camble). Bei normalen Kaninchen belauft sich die Gesamtkreatininausscheidung pro Tag

auf ca. 94—133 mg. Sehr gering ist die Kreatinin- und Kreatinausscheidung beim Frosch (Dorner).

Die äußeren und inneren Ursachen, welche die Kreatininausscheidung zu beeinflussen vermögen, sind schon S. 158 im Zusammenhang mit dem Kreatinstoffwechsel diskutiert worden. Hier sei nur folgendes wiederholt. Von der Nahrung, soweit sie kreatin- und kreatininfrei ist, erweist sich die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins unabhängig. Auch Zufuhr von Eiweiß, das reichlich Arginin enthält, wie Gelatine, bedingt normalerweise keine merkliche Steigerung des Harnkreatinins (van Hoogenhuyze und Verploegh). Auffallende Schwankungen zeigt die Kreatininausscheidung bei Geisteskranken. Eine wesentliche Steigerung tritt im Fieber und bei Sauerstoffmangel auf. Abnorme Tiefenwerte — nur 0,11 g in der Tagesmenge — wurden bei Leberkrankheiten (Mellanby, van Hoogenhuyze und Verploegh), sowie bei Basedowscher Krankheit (Shaffer) beobachtet. Muskelanstrengung bedingt in den Fällen eine Erhöhung der Kreatininwerte, in denen der Körper gezwungen ist, auf Kosten seiner eigenen Zellgewebe zu leben.

Im Hunger stellt sich der endogene Stoffwechsel auf ein Minimum ein und die Kreatininwerte sinken stark ab. An einer Hungerkünstlerin betrug die Kreatininausscheidung am 8. Hungertage nur noch 0,469 g. Eine Muskelanstrengung hatte in diesem Zustande ein starkes Anschwellen der Kreatininwerte zur Folge (0,689), da in diesem Falle der gesteigerte Energieverbrauch völlig auf Kosten des Körpermaterials geschah und also eine Vermehrung des endogenen Umsatzes hervorrief. In allen Fällen aber, wo die Energieleistung auf Kosten von Reservematerial und zugeführter Nahrung stattfindet, fehlt ein derartiger Einfluß auf die Kreatininausscheidung.

Bei der großen Bedeutung, welche dem Kreatin und dem Kreatinin im tierischen Haushalt zweifellos zukommt, ist es ein stets verlockendes Problem gewesen, die Vorstufe dieser beiden Substanzen aufzufinden. Daß auf Grund rein chemischer Erwägungen hierfür vor allem das Arginin in Betracht zu ziehen ist, haben wir bereits S. 149 erwähnt. Doch sind die zur Feststellung dieser Vermutung ausgeführten Versuche nicht entscheidend gewesen. Thompson fand 73—96% des in den Tierkörper einverleibten Arginins als Harnstoff wieder. Van Hoogenhuyze und Verploegh vermochten bei Eingabe von argininreichem Eiweiß-

material keine Zunahme des Harnkreatinins am Menschen zu erzielen. Ebensowenig konnte Jaffé das Harnkreatin des Kaninchens durch Injektion von Arginin erhöhen. Zu demselben Resultat gelangten Myers und Fine, welche durch Fütterung von Ratten mit argininreichem Edestin keinen höheren Gehalt des Muskelkreatins erzielten als bei Caseinfütterung. Auch bei Digestion von Muskelbrei mit Arginin und bei der Durchströmung des Hundemuskels mit dieser Aminosäure ließ sich keine Kreatininneubildung feststellen (Baumann und Marker). Demgegenüber steht die Beobachtung von Inouje, der bei der Durchströmung der Katzenleber mit Arginin eine geringe Kreatininzunahme fand. In neuester Zeit ist es auch Thompson gelungen, durch orale und subkutane Verabreichung von Arginin (in Dosen von ca. 2 g des Carbonats) an Vögeln (Enten), Kaninchen und Hunden eine deutliche Zunahme des Harn- und Muskelkreatinins nachzuweisen.

Bei Hunden betrug die Steigerung nach oraler Eingabe 10—18% des Gesamtkreatinins, bei Vögeln 22,6%. Nach subkutaner oder intravenöser Einführung war die Steigerung bei Hunden erheblich größer, unter fleischloser Kost durchschnittlich 22,5%, bei Vögeln etwas geringer. Wurde das Arginin in mehreren Perioden mit Einschaltung von Pausen verabreicht, so trat bei Zufuhr in der Nahrung bei Hunden und Vögeln eine Abnahme oder selbst Umkehrung der Wirkung ein, bei parenteraler Zufuhr bei Vögeln keine Änderung der Wirkung, bei Hunden in einem Falle Steigerung, in einem anderen Falle Abnahme. Der Kreatingehalt des Kaninchenmuskels wurde durch intravenöse Injektion des Arginins um 8—25, durchschnittlich 14,5% des in dieser Form injizierten Guanidins gesteigert. Die Verteilung des eingeführten Argininstickstoffs im Harn der Hunde bei Fütterung (a) und subkutaner Einführung (b) gestaltet sich im Durchschnitt wie folgt.

	Gesamt-Stickstoff	Harnstoff-N	Ammoniak-N	Aminosäure-N	N als Gesamtkreatinin
a)	56,5 %	34,7%	13,7 %	2,22%	3,47%
b)	67,87%	35,4%	4,05%	4,7 %	4,12%

Für eine Bildung von Kreatinin aus Arginin spricht auch die Feststellung Jaffés, daß Guanidinoessigsäure (Glykocyamin), welche als Zwischenprodukt bei dieser Umwandlung entstehen müßte, am Kaninchen regelmäßig eine Zunahme des Harnkreatinins hervorruft (Jaffé, Dorner). Versuche, bei denen 5—12 g Glykocyamin subkutan oder per os einverleibt wurden, ergaben ausnahmslos ein positives Resultat, in dem wechselnde Mengen 5—12 % der einverleibten Guanidosäure im Harn als Kreatinin wieder erschienen. Auch Palladin und Wallenburger konnten

nach Injektion von Glykocyamin im Kaninchenmuskel eine Zunahme von 21,5—33,6 $^0/_0$ beobachten, während Beimengungen von Glykocyamin zu Muskelbrei keine Zunahme des Kreatingehaltes bewirkten. Methylguanidin, das als letzter Ausläufer des oxydativen Argininabbaues wiederholt aus Harn isoliert worden ist, scheint dagegen keinen Einfluß auf die Kreatininbildung auszuüben (Dorner).

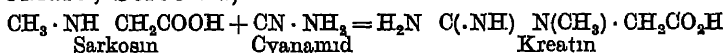
Eine eigenartige Hypothese für die Kreatinbildung stellte Rießer auf. Gestützt auf die Beobachtung, daß Cholin im Organismus einer Entmethylierung anheimfällt (S. 74), nahm er an, daß diese Base eine Muttersubstanz für Sarkosin darstellt, welches durch Anlagerung von Cyanamid in Kreatin überzugehen vermag; auch Betain mußte nach dieser Anschauung partiell entmethyliert werden und in Kreatin bezw. Kreatinin übergehen (vgl. auch S. 216). Die zur Stütze dieser Annahme ausgeführten Tierexperimente sprechen in der Tat für das Bestehen derartiger Beziehungen. Der Kreatingehalt der Kaninchenmuskeln, der unter normalen Bedingungen stets bei 0,52 $^0/_0$ liegt, stieg nach Injektion von 2 bis 2,5 g Cholin auf 0,56—0,6 $^0/_0$. 5—12 g Betainchlorid ergab in 5 Versuchen jedesmal eine Vermehrung auf 0,56—0,58 $^0/_0$, entsprechend einer Gesamtzunahme an Kreatin von mindestens 0,14 bis 0,55 g. Gleichzeitig mit diesem Ansteigen der Kreatinwerte des Muskels findet eine gesteigerte Kreatininausscheidung und eine geringe Kreatinurie statt.

Auffallend ist, daß Sarkosin + Harnstoff sowie Methylureidosäure $H_2NCO \cdot N(CH_3) \cdot CH_2COOH$, welche bei der Entstehung des Kreatins nach Rießer Zwischenprodukte darstellen würden, weder mit Muskelbrei noch bei der Durchströmung überlebender Muskeln eine Kreatinbildung hervorrufen (Baumann, Hines und Marker).

Das Kreatinin, das bis vor kurzem als ausschließlich tierisches Stoffwechselprodukt angesehen wurde, ist nach den Untersuchungen von Sullivan, auch im Pflanzenreich sehr verbreitet, es findet sich in Weizenkeimen, Weizenpflanzen, Weizenkleie, Roggen, Klee, Luzerne Cowpea (Erbsenart) und Kartoffeln. Als Ausscheidungsprodukt der Pflanzen gelangt es in den Ackerboden. Es läßt sich sowohl in bebauten, als in unbebauten Erden nachweisen. Zu Ende der Vegetationsperiode ist es darin reichlicher vorhanden als am Anfang, woraus folgt, daß die Kreatininbildung mit dem Wachstum der Pflanzen im Zusammenhang steht. Man

kann es auch im Wasser, in welchem Weizenkeimlinge gezogen werden, nachweisen. Das Kreatinin läßt sich den Boden mit Wasser oder Alkohol entziehen (durch letzteren nur zum Teil) und in Form seiner charakteristischen Salze isolieren (Shorey, Lathrop).

Die Synthese des Kreatins gelingt durch Anlagerung von Cyanamid an Sarkosin in wäßriger oder alkoholischer Lösung (Volhard, Strecker):



$$\underset{\text{Sarkosin}}{CH_3 \cdot NH \cdot CH_2COOH} + \underset{\text{Cyanamid}}{CN \cdot NH_2} = \underset{\text{Kreatin}}{H_2N \cdot C(:NH) \cdot N(CH_3) \cdot CH_2CO_2H}$$

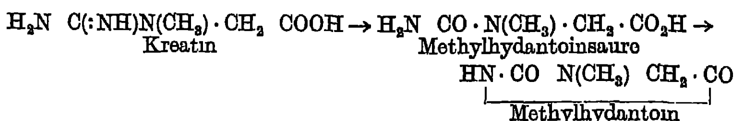
Zur Darstellung des Kreatins und Kreatinins kann man bequemer Weise von dem in der Natur vorgebildeten Kreatin ausgehen. Die Isolierung des Kreatinins aus Harn erreicht man am besten durch Darstellung des schwer löslichen Pikrats, das zur Reinigung noch in das Zinkchloriddoppelsalz übergeführt wird (Folin, Benedikt). Unter der Einwirkung schwacher Alkalien (Magnesia, Calciumoxyd) geht dann das Kreatinin in Kreatin über.

Das aus Wasser krystallisierte Kreatin bildet durchsichtige glänzende, monokline Prismen mit 1 Molekül H_2O, die häufig zu Drusen vereinigt sind. Es verliert schon über Schwefelsäure sein Krystallwasser zum Teil, vollständig bei 100°. Die wäßrige Lösung reagiert neutral und schmeckt bitter.

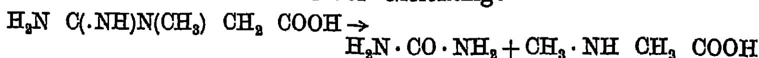
1 Teil Kreatin löst sich in 75 Teilen kaltem Wasser, viel leichter in heißem Wasser, wenig in heißem absolutem Alkohol. 100 Teile 95%iger Alkohol lösen bei 17° 0,008 Teile. In Äther ist es unlöslich. Harnstoff, Kreatinin und andere Harnbestandteile vergrößern die Löslichkeit des Kreatins in beträchtlichem Maße.

In saurer Lösung geht das Kreatin leicht in sein Anhydrid, das Kreatinin, über. Beim Kochen vollzieht sich diese Umwandlung quantitativ. Auch beim Erhitzen mit Wasser im geschlossenen Rohr auf 100° und beim trockenen Erhitzen von krystallwasserhaltigem Kreatin im Autoklaven auf $4^1/_2$ Atmosphären (Folin und Denis) erfolgt diese Anhydrisierung.

Alkalien wirken auf das Kreatin derart, daß sich die Guanidinogruppe entweder in situ, d. h. in Verbindung mit dem Sarkosinrest, oder in abgespaltenem Zustande in Harnstoff umlagert. In ersterem Falle bildet sich zuerst Methylhydantoinsäure $H_2N \cdot CO \cdot N(CH_3) \cdot CH_2COOH$, die sich in ihr Anhydrid, Methylhydantoin, umwandeln kann.



Verlauft die Reaktion nach dem zweiten Modus, so entsteht Sarkosin neben Harnstoff nach der Gleichung:



Unter der Einwirkung oxydativer Reagenzien spaltet sich leicht Methylguanidin ab (Ewins)

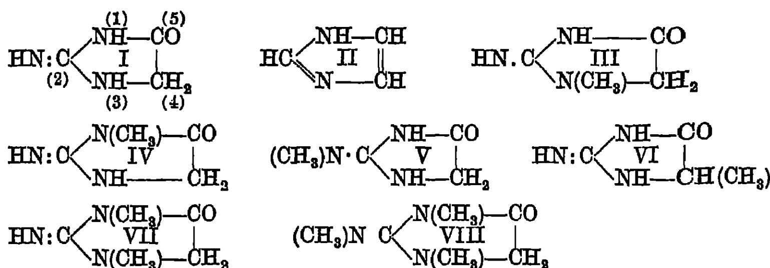
Das Kreatinin krystallisiert wasserfrei in farblosen, glanzenden monoklinen Prismen, die anscheinend rechtwinklige Tafeln bilden Zersetzungspunkt bei 235°, kein Schmelzpunkt Überlaßt man kalt gesattigte waßrige Kreatininlosungen der freiwilligen Verdunstung, so scheiden sich sehr haufig Tafeln oder Prismen mit 2 Molekulen Krystallwasser ab, wahrend aus heiß gesättigten Losungen stets wasserfreie Blattchen anschießen (Worner).

Das Kreatinin lost sich bei 16° in 11,5 Teilen Wasser (Liebig), in 10—11 Teilen (Toppelius und Pommerehne), in heißem Wasser ist es leichter loslich, von absolutem Alkohol sind bei 16° nach Liebig 102 Teile, nach Toppelius und Pommerehne 625 Teile erforderlich, aus heißem Alkohol laßt es sich umkrystallisieren, in Äther ist es wenig löslich.

Das Kreatinin reagiert schwach alkalisch, mit Säuren bildet es Salze, die gegen Lackmus oder Rosolsaure sauer reagieren

Bei Gegenwart von Alkalien oder Erdalkalien wird das Kreatinin zu Kreatin aufgespalten. Bei langem Stehen vollzieht sich dieser Prozeß auch in waßriger Losung Beim Kochen mit Barytlosung wird das Kreatinin noch weiter in Methylhydantoin bezw. Sarkosin und Harnstoff zerlegt. In der Kälte erstreckt sich jedoch diese sekundare Umwandlung nur auf einen geringen Teil des Kreatinins (Ellinger und Matsuoka). Der Kreatinverlust ist ganz oder teilweise auf die Bildung von Methylhydantoin zuruckzufuhren, das sich auch unter alleiniger Einwirkung von verdünnter Sodalösung auf Kreatinin bildet. Erhitzen mit Säuren (Phosphor-, Schwefelsaure) auf hohere Temperaturen (150—220°) bedingt eine ahnliche Umwandlung.

Das Kreatinin ist das Monomethylderivat eines heterocyclischen Ringsystems, das als Glykocyamidin (I) bezeichnet wird. Das Glykocyamidin, das analog wie das Kreatinin aus Kreatin, aus der Guanidinessigsäure durch Anhydridbildung entsteht, ist seinerseits das Derivat eines hydrierten Imidazols (II) und demgemäß als 2-Imido-3, 4-Dihydro-5-Ketoimidazol aufzufassen



Isomere des Kreatinins entstehen, wenn die Methylgruppe statt in 3-Stellung (III), in 1.2 oder 4-Stellung des Glykocyamidinrings eintritt Ihnen liegen also Verbindungen vom Typus der Formeln IV, V und VI zugrunde

In der Natur ist außer dem 3-Methylglykocyamidin, d. h. dem Kreatinin kein weiteres Isomere aufgefunden worden, wiewohl wiederholt Behauptungen auftauchten, wonach die Kreatinine verschiedener Herkunft (Harn-, Muskel- und synthetisches Kreatinin) nicht ganz identisch seien Durch die Arbeit von Toppelius und Pommerehne, sowie von Wörner ist diese Ansicht endgultig widerlegt worden Auch das von Theesen aus frischem und getrocknetem Dorsch gewonnene Isokreatinin ist wahrscheinlich ein durch geringe Beimengungen verunreinigtes Kreatinin. Hingegen ist man auf synthetischem Wege zu Kreatininen der Formeln VII und VIII gelangt (Schmidt, Korndörfer, Johnson) Das Anhydrid der Guanidinoessigsäure, das Glykocyamidin, ist von Griffith im Harn von Masernkranken aufgefunden worden, doch ist seine Identitat mit dieser Verbindung kaum bewiesen. Ebenso zweifelhaft ist die Übereinstimmung einer von demselben Autor aus einem andern pathologischen Harn (bei Parotitis) dargestellten Base $C_6H_{13}N_3O_2$ mit Propylglykocyamin $H_2N \cdot C(:NH) \cdot N(C_3H_7)$ CH_2CO_2H.

Guanidin und Methylguanidin.

Beim oxydativen und hydrolytischen Abbau der in der Natur vorkommenden und in den vorstehenden Kapiteln beschriebenen komplizierteren Guanidinderivate entstehen in letzter Linie Guanidin und Methylguanidin. Ob dem Auftreten dieser beiden Basen stets eine oxydative Hydrolyse zugrunde liegt, ist allerdings nicht entschieden. Es scheint jedoch für das Methylguanidin sehr wahrscheinlich.

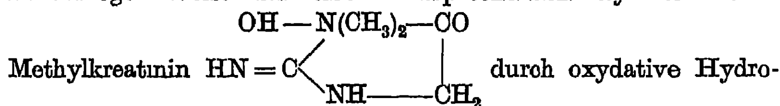
Wenn man das Guanidin mit der symmetrischen Formel $C \begin{cases} NH_2 & (1) \\ NH & (3) \\ NH_2 & (2) \end{cases}$ schreibt und die einzelnen Stickstoffatome wie in obenstehender Formel numeriert, so müssen sich zwei verschiedene Monomethylguanidin d-

1-Methylguanidin bezw. 2-Methylguanidin $C\begin{cases}NH \cdot CH_3\\ NH\\ NH_2\end{cases}$ und das 3-Methyl-guanidin $C\begin{cases}NH_2\\ N(CH_3)\\ NH_2\end{cases}$ unterscheiden lassen. Das in der Natur auftretende Methylguanidin ist mit 1-Methylguanidin identisch. Verschiedene Versuche, das 3-Methylguanidin auf synthetischem Wege darzustellen, sind erfolglos geblieben (Schenk). In allen Fällen, wo sich nach dem Gang der Synthese das 3-Methylguanidin hätte bilden sollen, konnte nur das 1-Methylguanidin isoliert werden, so daß man annehmen muß, daß das 3-Methylguanidin unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht beständig ist und sich stets in die 1-Verbindung umlagert.

Sein Auftreten im Harn von Menschen, Pferden und Hunden (Achelis, Kutscher und Lohmann, Engeland) kann ziemlich sicher auf eine Zersetzung des Kreatinins zurückgeführt werden. Diese kann intra vitam erfolgt sein, oder auch auf bakterieller Zersetzung beruhen. Nach den von Ewins neuerdings gemachten Beobachtungen über das Verhalten des Kreatinins gegen barytalkalische Silbernitratlösung ist es sogar naheliegend, in der Mehrzahl der Fälle, wo über das Auftreten von Methylguanidin im Harn berichtet worden ist, dasselbe auf eine durch die angewandte chemische Methodik bedingte Oxydation des Kreatinins zurückzuführen. Eine solche erscheint zum mindesten in jenen Fällen möglich, bei welchen das Verfahren von Kossel und Kutscher angewendet wurde, deshalb können auch aus jenen Angaben über den Gehalt des Urins an Methylguanidin — ca. 0,7 g Pikrolonat aus 30 Liter normalem Frauenharn, (Achelis), 0,347 g aus 14 Liter Harn vegetarisch ernährter Menschen, 0,122 g aus 11 Liter Hundeharn, 0,533 g aus 10 Liter Pferdeharn, 0,06% bis 0,17% im Typhusharn (Ewins) — keine sicheren Anhaltspunkte gewonnen werden. Dasselbe gilt auch für den Methylguanidingehalt des Fleischextraktes 0,4%—0,9% (Gulewitsch, Engeland), sowie für den Nachweis von Methylguanidin im frischen Muskel (Krimberg), in der Leber, im Ochsenfleisch 0,058%, im Schaffleisch 0,028%, im Pferdefleisch 0,47% (Smorodinzew). In den Fällen, wo zur Isolierung des Methylguanidins die Verfahren von Engeland (S. 18) oder Brieger (S. 18) angewendet worden sind, welche die Fällung mit barytalkalischer Silbernitratlösung nicht benutzen, kann jedoch die chemische oxydative Abspaltung aus Kreatin oder Kreatinin ausgeschlossen werden. Nach diesem Verfahren fand Engeland 2,1 g Gold-

doppelsalz des Methylguanidins in 28 Liter normalem Frauenharn und Koch neben Methylguanidin symmetrisches und asymmetrisches Dimethylguanidin, Guanidin, Cholin, Neurin und andere in ihrer Konstitution nicht aufgeklärte Basen im Harn parathyreoidektomierter Hunde. Diese Amine, welche in den nebenschilddrüsenlosen Tieren oft heftige Vergiftungserscheinungen auslösen, haben nach der Ansicht Kochs enteralen oder parenteralen Ursprung. Sie bilden sich infolge pathologischen Zerfalls von Zellmaterial (Nucleinatrophie) oder aber, sie können infolge der Abwesenheit der Nebenschilddrüsen nicht zu ungiftigen Verbindungen synthetisiert oder abgebaut werden. Im Zusammenhang hiermit steht vielleicht die von Henderson in den Muskeln parathyreopriver Hunde festgestellte Abnahme des Gesamtguanidins (freies Guanidin, Kreatin und Arginin), sowie der Umstand, daß gewisse Symptome der Tetania parathyreopriva (Hypoglykämie, Steigerung des Harnammoniakes, Verminderung der Säureausscheidung) übereinstimmen mit den Vergiftungserscheinungen, welche nach Injektion von subletalen Dosen von Guanidinchlorhydrat an Kaninchen beobachtet wurden (Watanabe). Auf eine Autointoxikation bezw. auf mangelhafte Entgiftung zerfallenden Zellgewebes wird auch das Auftreten von Methylguanidin im Harn verbrühter Tiere und die damit im Zusammenhang stehenden Vergiftungserscheinungen zurückgeführt (Heyde). Als Produkt bakterieller Zersetzung hat Brieger das Methylguanidin aus faulendem Pferdefleisch isoliert. Er fand es auch in Kulturen von Kommabazillen, die auf Rindfleisch gezüchtet waren.

Es scheint demgemäß erwiesen, daß fermentative und bakterielle Einflüsse Methylguanidin aus einer Vorstufe, wahrscheinlich Kreatinin, abzuspalten vermögen. Ob das gleichfalls im Harn nachgewiesene asymmetrische Dimethylguanidin (1,1-Dimethylguanidin) $(CH_3)_2N \cdot C(:NH)NH_2$ (Achelis und Engeland) sich in analoger Weise aus einem entsprechenden asymmetrischen



lyse entsteht oder, was wahrscheinlicher ist, sich aus Kreatin $H_2N \cdot C(:NH) \cdot N(CH_3) \cdot CH_2COOH$ durch Abspaltung der Carboxylgruppe bildet, ist unentschieden.

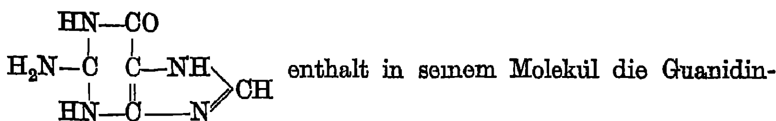
Guanidin ist in Naturprodukten bisher nur in vereinzelten Fällen nachgewiesen worden. Schulze entdeckte es in Keimlingen von Vicia sativa, deren Gehalt ca. 0,23 % des Trockengewichtes beträgt. v. Lippmann wies es als Bestandteil der Rübenmelasse nach, Winterstein und Wünsche fanden es in Maiskeimen. Doch scheint Guanidin im pflanzlichen Material nur ausnahmsweise aufzutreten. In den etiolierten Keimlingen von Lupinus albus, Soja hispida, Pisum sativum und Curcurbita Pepo konnte es nicht festgestellt werden (Schulze). Im Emmentaler Käse hat es Winterstein nachgewiesen, im Pankreasautolysat Kutscher und Otori.

Wenn man eine artifizielle Bildung des Guanidins ausschließt, so liegt es nahe, für dessen Entstehung eine ähnliche oxydative Hydrolyse von Substanzen anzunehmen, welche den Guanidinkomplex vorgebildet enthalten. Hierbei ist vor allem das Arginin ins Auge zu fassen, welches die δ-Guanidingruppe beim oxydativen Abbau nahezu quantitativ abspaltet (vgl. S. 177). Bei der hydrolytischen Loslösung der Guanidinogruppe aus dem Arginin würde in erster Linie α-Amido-δ-oxyvaleriansäure entstehen:

$$\underset{\text{Arginin}}{H_2N\cdot C(:NH)NH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)CO_2H} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Guanidin}}{H_2N\cdot C(:NH)\cdot NH_2} + \underset{\delta\text{-Oxy-}\alpha\text{-aminovaleriansäure}}{HO\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)CO_2H}$$

Die gebildete Oxyaminovaleriansäure könnte unter Ringschluß Prolin liefern. Allerdings ist eine derartige Hydrolyse des Arginins weder in vitro noch in vivo beobachtet worden. Das aus tierischem und pflanzlichem Material isolierte argininabbauende Ferment, die Arginase, spaltet das Arginin, ähnlich wie alkalische Agenzien, unter Bildung von Harnstoff und Ornithin (vgl. S. 128). Es wäre denkbar, daß bei der Zerlegung des Guanidinkomplexes durch die Arginase primär Cyanamid abgespalten würde, welches unter Anlagerung von Wasser in Harnstoff verwandelt wird. Wenn aber unter geeigneten Bedingungen eine Anlagerung von Ammoniak stattfindet, würde daraus Guanidin entstehen (vgl. S. 21).

Auch an eine synthetische Bildung des Guanidins aus Kohlensäure und Ammoniak bezw. aus Harnstoff und Ammoniak kann gedacht werden. Schließlich sei noch auf die Möglichkeit einer Entstehung des Guanidins aus Purinderivaten hingewiesen. Guanin



enthalt in seinem Molekül die Guanidingruppe ebenfalls vorgebildet, durch Oxydation mit Kaliumchlorat wird sie abgespalten (Strecker), ein Vorgang, der 1861 zur Entdeckung und Benennung des Guanidins fuhrte.

Auch bei der Oxydation mit Permanganat (Kutscher und Schenk, Seemann, Zickgraf, Kutscher und Seemann) kann aus Guanin Guanidin gebildet werden. Dieselbe Spaltung des Guanins haben Ulpiani und Cingolani mittels Bakterien bewerkstelligt. Bei der Oxydation eines auf synthetischem Wege gewonnenen methylierten Guanins, 1.7-Dimethyl-2-amino-6-oxypurin, mittels Chlor bildet sich in analoger Weise Methylguanidin (E. Fischer)

Das Guanidin gewinnt man leicht aus Dicyandiamid (Kalkstickstoff) $CN \cdot NH \cdot C(\cdot NH) \cdot NH_2$ indem man aus dieser Verbindung die Cyangruppe durch Kochen mit Schwefelsaure abspaltet (Levene und Senior) oder man erhitzt rhodanwasserstoffsaures Ammonium langere Zeit auf 180—185°, wobei sich dasselbe in rhodanwasserstoffsaures Guanidin umlagert.

Das freie Guanidin ist eine krystallinische, zerfließliche Masse, die aus der Luft Kohlensaure anzieht. In Alkohol ist es leicht loslich, in Äther unloslich Es ist eine starke einsäurige Base, die wie Ätznatron verseifend auf Fette einwirkt. In waßriger Lösung existiert es als stark dissoziiertes Guanidiniumhydroxyd $H_2N \cdot C(\cdot NH) \cdot NH_3 \cdot OH$, diesem liegt ein einwertiges Kation zugrunde, das eines der drei Stickstoffatome in funfwertigem Zustande enthält. Beim Kochen mit Barytwasser zerfallt das Guanidin in Ammoniak und Harnstoff, mit konzentrierten Säuren und Alkalien treten nur Ammoniak und CO_2 auf.

Das Methylguanidin stellt man am besten aus den Alkylhalogenadditionsprodukten des Thioharnstoffs durch Erhitzen mit Methylamin dar (Wheeler und Jamieson) Diese reagieren mit Methylamin nach der Pseudothioharnstofformel $C\begin{cases} NH_2 \\ S\ Alkyl \\ NH \cdot HJ \end{cases}$ unter Austritt von Mercaptan und Eintritt des Methylaminrestes an Stelle der abgespaltenen Thioalkylgruppe Die freie Base ist wie das Guanidin eine stark alkalische, zerfließliche Masse. Beim

Erhitzen mit Lauge zersetzt sich das Methylguanidin in Methylamin und Ammoniak

Das asymmetrische Dimethylguanidin (1 1-Dimethylguanidin) laßt sich nach Wheeler und Jamieson synthetisch darstellen, wenn man Isothioharnstoffmethylatherjodhydrat mit Methylamin erhitzt Das synthetische Produkt ist mit dem naturlichen identisch.

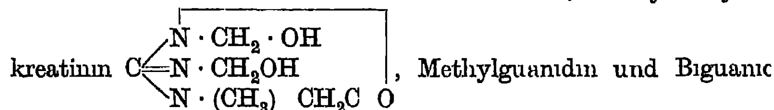
Trotz seiner chemischen Labilität scheint das Guanidin fur die Fermente der lebenden Zelle sehr wenig angreifbar Im tierischen Organismus wurde es nach subkutaner Verabreichung von kleinen Dosen (bis zu 0,05 g pro Kilogramm Kaninchen) unverandert im Harn ausgeschieden und konnte daraus als Pikrat isoliert werden, großere Mengen ließen sich wegen der Giftigkeit nicht injizieren (Pommerenig) Auf die nach Injektion von Guanidinchlorhydrat auftretenden Vergiftungserscheinungen ist schon S 168 hingewiesen worden Gegen Arginase sowohl tierischen als pflanzlichen Ursprungs erweist sich Guanidin als bestandig (Kossel und Dakin, Kiesel, Dakin); auch das harnstoffspaltende allgemein verbreitete Ferment, die Urease, vermag Guanidin nicht in Harnstoff zu verwandeln Diese Fahigkeit ist bis jetzt nur an gewissen Mikroorganismen nachgewiesen worden (Ackermann) und es ist noch unentschieden, in welcher Weise das in einigen Pflanzen auftretende Guanidin (vgl. S 168) verarbeitet wird

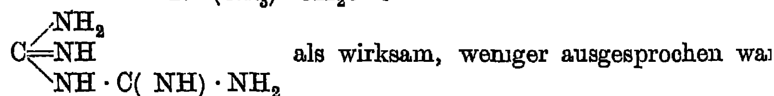
Die pharmakologische Wirkung der Guanidinsalze ist nach Fühner als Wirkung des einwertigen Guanidiniumions aufzufassen, welches physiologisch, chemisch und pharmakologisch das organische Analogon des Natriumions darstellt Wie die Natriumsalze steigern Guanidinsalze die Leistungsfahigkeit des Muskels und wie diese erzeugen sie Neigung zur Kontraktur Losungen von Guanidinsalzen rufen bei Froschen erst periphere Erregung, dann zentrale Lahmung hervor, auf welche dann auch noch periphere Lähmung folgt. Bei einem noch nicht vollständig durch Guanidin gelähmten Frosche ist wie bei Curarevergiftung gesteigerte Erschopfbarkeit der Nervenenden durch rhythmische elektrische Nervenreizung nachzuweisen Nach Degeneration des Nervus ischiadicus reagiert der Gastrocnemius und Ischiadicus nicht mehr Der Angriffsort der peripher erregenden Guanidinwirkung ist darum das motorische, nach Nervendurchschneidung degenerierende Nervenende. Nach einiger Zeit kann die Guanidin-

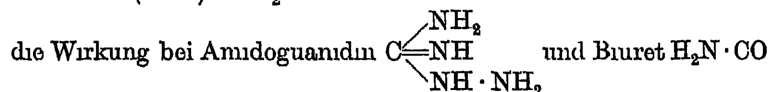
reizung der Muskeln an den operierten Tieren wieder mehr oder weniger wirksam werden. Diese erneute Reaktionsfähigkeit ist entweder auf Nervenregeneration zurückzuführen, oder sie stellt eine pathologische Erscheinung des degenerierten Muskels dar (Führer). In Lösungen 1:1000 hören namentlich bei den empfindlichen Temporarienmuskeln die Zuckungen nach einiger Zeit auf. Beim Übertragen in Ringerlösung treten in solch unbeweglich gewordenen Muskeln wieder maximale, an Stärke allmählich abnehmende Zuckungen auf. Mit steigender Konzentration der Guanidinlösung nehmen die Zuckungen an Intensität ab und sind in 1%igen Lösungen schon minimal (vgl. Meighan).

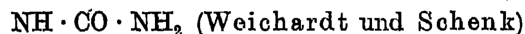
An lebenden Hummern und Krabben rufen die Guanidinsalze wie bei den Wirbeltieren Zittern und Zucken der Muskeln hervor. Es handelt sich aber hier nur um eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem, während die beim Frosch festgestellte Wirkung auf das periphere Nervenmuskelende fehlt (Sharpe).

Noch unklar ist die neutralisierende Wirkung, welche gewisse Guanidinderivate auf die sogenannten Ermüdungstoxine (Kenotoxine) auszuüben vermögen. In den an Mäusen ausgeführten Versuchen erwiesen sich namentlich Kreatin, Dioxymethylen


kreatinin $C\!\begin{cases} N \cdot CH_2 \cdot OH \\ N \cdot CH_2OH \\ N \cdot (CH_3) \cdot CH_2C\,O \end{cases}$, Methylguanidin und Biguanid


$C\!\begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH \cdot C(NH) \cdot NH_2 \end{cases}$ als wirksam, weniger ausgesprochen war


die Wirkung bei Amidoguanidin $C\!\begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH \cdot NH_2 \end{cases}$ und Biuret $H_2N \cdot CO$


$NH \cdot CO \cdot NH_2$ (Weichardt und Schenk).

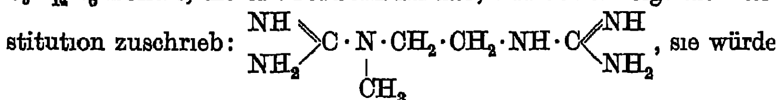
Das Methylguanidin wird in kleinen Dosen von Warmblütern gut vertragen. Hunden konnte 1,3 g Chlorhydrat subkutan ohne merkliche Symptome injiziert werden. Auch Kaninchen vertragen relativ hohe Dosen. Größere Gaben verursachen jedoch Vergiftungserscheinungen, welche auf die bereits beim Guanidin beschriebene zentrale und periphere Nervenerregung bezw. -Hemmung zurückzuführen ist. Charakteristisch für die Methylguanidinvergiftung ist die durch periphere Erregung der Nervenendigungen hervorgerufene flimmernde Muskelkontraktion

Da erst relativ hohe Dosen am Säugetier zu Vergiftungserscheinungen führen, so mußten bei den von Heyde beobachteten verbrühten Tieren ganz beträchtliche Mengen Methylguanidin intra vitam entstanden sein, wenn die anaphylaxieähnlichen Symptome auf eine Methylguanidinvergiftung zurückgeführt werden sollen. Nach Loewit bestehen zwischen Methylguanidin- und anaphylaktischer Vergiftung erhebliche Unterschiede. Von den für die Anaphylaxie typischen Vergiftungserscheinungen (Bronchialkrampf, ausgebreitetes vesikulares Lungenemphysem, langsames Absterben der Herztätigkeit, das schockartige Sistieren der Atmung), wie sie beim Meerschweinchen fast immer auftreten, fehlen die meisten. Es zeigt sich nach intravenöser Eingabe von 0,015 g Methylguanidin ein langsamer aber intensiver Blutdruckanstieg mit gleichzeitiger Verstärkung der Einzelkontraktionen des Herzens und endlich Herzarhythmie, während die Atemexkursionen eine allmähliche Abschwächung erfahren. Nach einer weiteren langsamen Injektion von 0,03 g ist die Herztätigkeit unverändert, die Atmung immer langsamer aber regelmäßig. Eine abermalige Injektion von 0,035 g führt eine starke Blutdrucksenkung herbei, die sich später wieder fast ausgleicht, während die Atmung immer seltener wird und schließlich unter zunehmender Verkleinerung bei immer noch hohem Blutdruck erlischt

Agmatin.

Außer dem Methyl- und dem Dimethylguanidin hat in neuerer Zeit ein substituiertes Alkylguanidin Beachtung gefunden, welches zum Arginin in viel unmittelbarer Beziehung steht als diese beiden Basen. Diese von Kossel in Heringstestikeln aufgefundene Base ist als Amidobutylguanidin $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C(:NH)NH_2$ erkannt worden. Ihre Darstellung aus Heringssperma, welche mit verdünnter Schwefelsäure unter Druck hydrolysiert worden waren, läßt es unentschieden, ob sie in dem Ausgangsmaterial vorgebildet oder erst bei der Verarbeitung entstanden ist. Engeland und Kutscher isolierten dieselbe Base aus Mutterkornextrakt, wo sie offenbar ein Stoffwechselprodukt des Pilzes darstellt Noch nicht sichergestellt ist jedoch die Identität eines von Koch aus dem Harn parathyreoidektomierter Tiere isolierten Pikrolonats, das als das Salz des Agmatins angesprochen wurde.

Aus Fleischextrakt, sowie aus Harn hat **Kutscher** eine Base $C_5H_{14}N_6$ isoliert, die er **Vitiatin** nannte, und der er folgende Konstitution zuschrieb:



, sie würde also das Diguanid des monomethylierten Äthylendiamins $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH\ CH_3$ (vgl S. 119) darstellen. Auch **Engeland** hat aus Harn und Muskelextrakt eine Substanz von den Eigenschaften des Vitiatins isolieren konnen. Ob dieser Korper einheitlich ist, und ob er die zugeschriebene Konstitution besitzt, kann nur auf synthetischem Wege entschieden werden (**Johnson**)

Das Agmatin wurde auch synthetisch bei mehrtägigem Stehen von aquimolekularen Mengen Tetramethylendiaminchlorhydrat und Cyanamidsilber im CO_2-Strom dargestellt (**Kossel**) Zu seiner Isolierung fallt man es am besten mit barytalkalischer Silbernitratlösung und verwandelt die schwer losliche Silberverbindung nach Entfernung des überschüssigen Baryts und Silbers in das Carbonat oder Sulfat des Agmatins Bei der Oxydation des Agmatins mit Calciumpermanganat bildet sich Guanidin, Guanidinbuttersaure und Bernsteinsaure (**Engeland** und **Kutscher**)

Nach **Engeland** und **Kutscher** genugen vom alkalisch gemachten Dichlorid 0,001 g, um das in 70 ccm Ringerlosung suspendierte Horn des Katzenuterus in tetanische Kontraktion zu bringen. Nach **Dale** und **Laidlow** ist es auf den Meerschweinchenuterus in einer Konzentration von 1 · 2500 ohne Wirkung. Bei direkter Injektion wirkte das Dichlorid beim Kaninchen auf Blutdruck und Atmung, aber die Erscheinungen gleichen sich bald wieder aus und zuletzt wurden 0,014 g ohne starkere Schadigung vertragen.

Das **Vitiatin** findet man bei der Aufteilung der basischen Bestandteile des Fleischextraktes und Harns in der Argininfraktion (barytalkalischer Silbernitratfällung) wenn nach **Kossel** und **Kutscher**, in der Quecksilberfällung wenn nach **Engeland** (vgl. S. 17) gearbeitet wird Aus der alkoholischen Losung der Chlorhydrate fallt es mit alkoholischer Platinchloridlösung; aus diesem Niederschlag wurde mit wäßriger Goldchloridlosung die Goldverbindung dargestellt, in welcher Form das Vitiatin zur Analyse kam. Es bildet gelbrote, glänzende Platten und Blätter aus salzsäurehaltigem Wasser, Schmelzpunkt unscharf bei 167°.

Eine Guanidinbase ist möglicherweise auch das von **Ackermann** aus gefaulter Pankreas isolierte **Marcitin** $C_8H_{19}N_3$. Es gelangt in die Lysin-Betainfraktion, aus der man es nach Abtrennung der Diamine mit alkoholischer Sublimatlösung abscheidet. Von anderen in diese Fällung eingehenden Basen trennt man es durch alkoholische Kadmiumchloridlösung, mit welcher es eine schwer lösliche Verbindung gibt. Das **Goldsalz** schmilzt zwischen 175° und 178° unter Aufschäumen.

Nachweis und Bestimmung von Guanidinderivaten.

Guanidin und Methylguanidin geben mit natron- oder barytalkalischer (nicht mit ammoniakalischer) Silbernitratlösung schwer lösliche Silberverbindungen. In Ammoniak sind diese löslich. Die Anwesenheit des Guanidinkomplexes im Arginin, Agmatin, Kreatin und Kreatinin gibt auch diesen Substanzen und ihren Derivaten die Fähigkeit zur Bildung solcher wenig löslichen Silberverbindungen. Gewöhnlich wird die zur Ausfällung der Silberverbindungen nötige alkalische Reaktion durch Zugabe von Baryt erzielt. Barytalkalische Silbernitratlösung kann daher als Reagens für die Gruppe der biologischen Guanidinderivate betrachtet werden, es findet auch zur Abtrennung dieser Gruppe in der physiologischen Chemie allgemeine Anwendung, wenn es sich um die quantitative Bestimmung und Trennung von Guanidinderivaten handelt.

Ein Reagens, das für den qualitativen Nachweis von Guanidinderivaten ähnliche allgemeine Bedeutung besitzt, ist das Diacetyl $CH_3 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_3$ (**Harden** und **Norris**). Dieses bildet mit Guanidinderivaten in alkalischer Lösung eine violettrote fluorescierende Färbung. Die Reaktion ist bedingt durch die Gegenwart der Gruppe $H_2N \cdot C(.NH)NH \cdot R$.

Alle Substanzen, welche diese Gruppe enthalten, wie Arginin, Agmatin, Guanidinoessigsäure, Kreatin und Dicyandiamid geben eine positive Diacetylreaktion, demgemäß auch die meisten Proteine und Peptone, nur Pepton Roche, das argininfrei ist, verhält sich negativ. Guanidin, dem die substituierte Gruppe —NH · R ebenfalls fehlt, gibt erst nach mehreren Stunden eine schwache Färbung. Die Natur des Radikals R hat einen gewissen Einfluß; denn Methylguanidin und Aminoguanidin geben eine negative Reaktion. Ist das Protein komplexer Natur, so besteht neben der violetten Farbe eine grüne Fluorescenz. Letztere ist abwesend bei den einfachen Bausteinen (Arginin) und bei den mit starker (60%iger) KOH vorbehandelten Proteinen. Die optimalen Reaktionsbedingungen scheinen für jede Substanz zu variieren. Mit Arginin werden die besten Resultate erzielt, wenn man 1 ccm einer 1%igen Diacetyllösung zugibt. Überschuß von Alkali und

Diacetyl ist zur Verhütung brauner Nebenprodukte zu vermeiden. Bei komplexeren Proteinen (Witte Pepton, Gelatine) genügen diese geringen Alkalimengen nicht, und die Reaktion bleibt negativ. Nimmt man 2,5 ccm n-NaOH, so werden bis zur Verdünnung 1:1400 positive Resultate erhalten, bei Verwendung von 60%iger KOH tritt die Färbung schon in Verdünnungen von 1:20000 (Witte-Pepton) und 1:30000 (Gelatine) auf.

Eine einwandfreie quantitative Bestimmung des Arginins wird stets auf der Isolierung der Aminosäure in der Form eines ihrer wohlcharakterisierten Salze (Nitrat, Kupfernitratdoppelsalz, Pikrat, Pikrolonat, Silbernitratdoppelsalz) beruhen.

Das Argininnitrat $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HNO_3 + \frac{1}{2} H_2O$ bildet Aggregate von durchsichtigen, kreideartigen Scheiben, deren Ränder stark nach innen gebogen sind, ferner Drusen und mikroskopische Nadeln, welche sehr effloreszieren. Es ist etwas hygroskopisch. Der Schmelzpunkt ist unscharf (Gulewitsch). Bei 175° bildet sich eine trübe Masse. Nach Rießer liegt der Schmelzpunkt bei 126°. Es löst sich in 2 Teilen Wasser und ist in heißem Alkohol leicht löslich, schwer löslich in kaltem 85%igem Alkohol. Die Reaktion ist neutral.

d-Argininkupfernitrat $(C_6H_{14}N_4O_2)_2Cu(NO_3)_2 + 3\frac{1}{2} H_2O$. Es bildet sich beim Kochen von Argininnitrat mit Kupfercarbonat. Über Schwefelsäure getrocknet verliert es ½ Molekül H_2O. Kugelförmige Aggregate von dunkelblauen Nadeln oder dünnen zugespitzten Prismen, Reaktion alkalisch. 100 Teile Wasser bei 15° lösen 1,05 Teile Salz. Das krystallwasserhaltige Salz schmilzt bei 112—114° in seinem Krystallwasser. Das entwässerte Salz schmilzt bei 232—234° unter starker Zersetzung.

d-Argininpikrat $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot C_6H_3O_7N_3 + 2 H_2O$ aus heißem Wasser in pilzhutförmigen Aggregaten, langer seidenglänzender Nadeln vom Schmelzpunkt 205—206°. 100 ccm Wasser lösen bei 16° ca. 0,5 Teile.

Das d-Argininpikrolonat $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5 + H_2O$ aus heißem Wasser, 100 ccm Wasser lösen bei 16° 0,05 Teile. Es enthält 1 Molekül Krystallwasser, Schmelzpunkt 231°, nach Steudel 225°.

Saures d-Argininsilbernitrat $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HNO_3 + AgNO_3$ krystallisiert beim Verdunsten seiner wäßrigen Lösungen in gut ausgebildeten, nadelförmigen, farblosen, durchsichtigen, schief abgeschnittenen Prismen, die bis zu 4 cm lang und gewöhnlich büschelförmig gruppiert sind. Beim Erkalten der heißen gesättigten Lösungen erstarren sie in strahlige, weiße, undurchsichtige Aggregate von langen und sehr dünnen Nadeln. Reaktion sauer. Wenig lichtempfindlich. 100 Teile Wasser lösen 13,75 Teile Salz bei 15,5—16°.

Basisches d-Argininsilbernitrat $C_6H_{14}N_4O_2 \cdot AgNO_3 + \frac{1}{2} H_2O$. Rosettenartige oder warzenförmige Aggregate von farblosen, durchsichtigen, schief abgeschnittenen Prismen. Reaktion alkalisch. Ist weniger beständig als das saure Salz, lichtempfindlich. 100 Teile Wasser lösen bei 16—16,5° 1,13 Teile Salz, in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, in Alkohol und Äther unlöslich, Schmelzpunkt 164°.

Zur Abtrennung des Arginins aus dem Gemisch verschiedener Extraktivstoffe oder Hydrolysenprodukte wird man sich nach wie vor an das von Kossel und Kutscher gegebene Verfahren anlehnen, dessen Grundlinien (vgl. S 17) angedeutet worden sind.

Statt die Hexonbasenphosphorwolframate mit Baryt zu zersetzen, kann man die Zerlegung auch in saurer Losung vornehmen (Winterstein, van Slyke), wenn man die mit Salzsäure oder Schwefelsaure in waßriger Losung versetzten Phosphorwolframsaureverbindungen mit einem Gemisch von Amylalkohol und Äther ausschuttelt. Die Phosphorwolframsaure geht dabei in das organische Losungsmittel uber, die basischen Aminosauren verbleiben in der Mutterlauge Die phosphorwolframsäurefreie waßrige Mutterlauge laßt sich durch Barythydrat und Silbernitrat in die Histidin-, Arginin- und Lysinfraktion aufteilen.

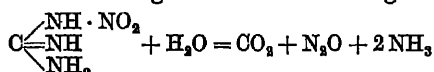
Man versetzt zu diesem Zwecke die neutrale oder schwach saure Lösung mit einer genugenden Menge Silbernitrat (bis eine Probe der Lösung mit Barytwasser eine braune Fällung ergibt) Macht man nun die Losung mit Barytwasser schwach alkalisch, so fallt Histidinsilber, gemengt mit nur wenig Argininsilber aus Den hierzu erforderlichen Grad der Alkalinität erreicht man am besten, wenn die salpetersaure Losung des Arginin-Histidingemisches mit Baryt zur neutralen oder schwach sauren Reaktion gebracht wird, worauf man Bariumcarbonat im Überschuß zugibt und kurze Zeit aufkocht (Kossel und Pringle, Weiß). Nach Abtrennung des Histidinsilbers macht man das Filtrat mit konzentrierter Barytlauge alkalisch, wobei sich ein brauner, flockiger, dichter Niederschlag von Argininsilber bildet.

Fur gewisse analytische Zwecke mag es genugen, anstatt die Aminosauren aus den Niederschlägen zu isolieren, den Stickstoffgehalt der Prazipitate durch die Kjeldahl-Bestimmung zu ermitteln und aus diesem die vorhandenen Aminosäuren zu berechnen. Der bei eben alkalischer Reaktion ausgefallte Silberniederschlag I ergibt dann den Histidinstickstoff, der mit gesättigter Barytlösung ausgefallte Silberniederschlag II den Argininstickstoff, und das Filtrat den Lysin-N Diese zuerst von Hausmann vorgeschlagene und von van Slyke verbesserte indirekte Bestimmung wird natürlich der direkten stets an Genauigkeit nachstehen, da in die betr. Niederschläge neben den Hexonbasen gewöhnlich noch andere stickstoffhaltige Produkte (Cystin, Tryptophan, Prolin) eingehen können (vgl. hierzu auch Plimmer).

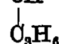
Eine indirekte Bestimmung des Arginins, welche jede Fällungsreaktion umgeht, und die namentlich zur Ermittlung des Arginins

in Eiweißkomplexen Verwendung gefunden hat, ist das von Kutscher, Zickgraf, Kutscher und Seemann, Kutscher und Schenk ausgearbeitete Oxydationsverfahren mit Permanganat. Dabei wird aus dem Arginin Guanidin abgespalten Dieses laßt sich als wenig losliches Pikrat isolieren Kreatin und Kreatinin werden naturlich unter diesen Bedingungen Methylguanidin liefern. Auch aus Purinkorpern kann unter der Einwirkung des Oxydationsmittels Guanidin oder Methylguanidin entstehen (vgl S 169) Man erhält tatsachlich bei der Oxydation kompliziertere Produkte, wie sie in organischem Material vorliegen, ein Gemisch von Guanidin- und Methylguanidinpikrat (Burns), sowie auch höhere Guanidinwerte, als nach der direkten Argininbestimmung (Otori) Trotzdem vermag in Serienversuchen das Verfahren gute Dienste zu leisten (Burns, Orglmeister).

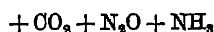
Eine indirekte Bestimmung des Arginins laßt sich auch auf Grund des von Kossel und Weiß beschriebenen Verhaltens der Nitroguanidinverbindungen ausfuhren. Nitroguanidin zersetzt sich mit Baryt oder Natronlauge bei 37° nach folgender Gleichung:



Auch Nitroarginin und die Nitroproteine spalten unter diesen Bedingungen die Nitrogruppe als N_2O ab. Für das Nitroarginin wurde sich die Reaktion folgendermaßen gestalten.





Die volumetrische Bestimmung des abgespaltenen N_2O erlaubt dann eine Berechnung des vorhandenen Arginins Beim Nitroclupein ist die nach dieser Methode berechnete Argininmenge geringer als die direkte Argininbestimmung ergibt; beim Edestin ist sie größer, wahrscheinlich infolge des Vorhandenseins eines anderen Guanidinkomplexes neben dem Arginin (Kossel und Kennaway).

Zur Bestimmung des Kreatins fehlte bis vor kurzem jedes direkte Verfahren. Die Ermittlung des Kreatingehaltes einer Losung erfolgte stets durch Umwandlung des darin vorhandenen

Kreatins in Kreatinin und Bestimmung des letzteren. Ist Kreatin neben Kreatinin anwesend, so ergibt sich der Kreatingehalt nach der Umwandlung durch ein entsprechendes Plus des Gesamtkreatinins Die Einfachheit, mit der sich gegenwartig Kreatininbestimmungen ausführen lassen (vgl. unten), sowie die leichte und vollständige Überführbarkeit des Kreatins in Kreatinin, lassen dieses indirekte Bestimmungsverfahren des Kreatins als genügend und zweckmaßig erkennen. Immerhin darf es in gewissen Fällen als vorteilhaft erscheinen, daß man in der von Harden und Norris studierten Diacetylreaktion (vgl. S. 174) die Möglichkeit zu einer direkten Kreatinbestimmung besitzt

Die Bestimmung beruht auf der Tatsache, daß die Reaktion mit Kreatin positiv, mit Kreatinin negativ ist Das positiv reagierende Eiweiß wird vor der Reaktion mit Trichloressigsaure entfernt. Die Beeinträchtigung der Farbung durch andere Harnbestandteile laßt sich bei Ausfuhrung der quantitativen, colorimetrischen Bestimmung umgehen (Walpole).

In allen Fallen, wo man die direkte colorimetrische Bestimmung von Walpole nicht verwenden will oder kann, ist man vor die Aufgabe gestellt, zur Bestimmung des Kreatins dasselbe in Kreatinin zu verwandeln

Da es hierbei wichtig ist, die Überfuhrung möglichst quantitativ zu gestalten, so ist die ursprungliche Vorschrift von Folin — dreistundiges Erhitzen von 10 ccm, 3—5 mg enthaltenden Harns mit 5 ccm n-HCl auf 90° — vielfach abgeandert worden (vgl hierzu Dorner, Hoogenhuyze und Verploegh, Rothmann, Benedikt-Myers, Thompson, Wallace und Clottworth, Janney und Blatherwick, Benedikt).

Gegenwartig erfolgt der quantitative Nachweis des Kreatinins fast ausschließlich mit der Folinschen Methode Sie ist ein colorimetrisches Verfahren und beruht auf der roten Farbung (Bildung von Pikraminsaure), welche eine alkalische Pikrinsaurelösung bei Gegenwart von Kreatinin annimmt (Jaffésche Reaktion)

Kreatin gibt hierbei keine Rotfärbung, auch Glucose reagiert mit Pikrinsaure unter den Bedingungen der Jafféschen Reaktion nur langsam. Aceton gibt sofort eine Reaktion. Schwefelwasserstoff, Ammonsulfid, Ferrosulfat reduzieren ebenfalls die Pikrinsäure zu Pikraminsaure (van Hoogenhuyze und Verploegh) Diese Agenzien sind daher auszuschließen.

Die rote Färbung wird in einem der üblichen Colorimeter — am häufigsten ist hierzu ein Du Bosq-Colorimeter verwendet worden — mit einer Standardlösung verglichen.

Grundlegend für die Einzelvorschriften ist die Beobachtung, daß 10 mg Kreatinin in 10 ccm Wasser gelöst, 5—10 Minuten nach Zugabe einer 1,2%igen Pikrinsäurelösung und 4—8 ccm 10%iger Natronlauge eine maximale Rotfärbung entwickelt. Die in dieser Weise erhaltene Lösung auf 500 ccm verdünnt, gibt eine Flüssigkeit, von der 8,1 mm in durchfallendem Licht genau dieselbe Farbe hat wie 8 mm $\frac{1}{2}$ normal $K_2Cr_2O_7$-Lösung. Folin verwendete daher anfangs eine solche Kalibichromatlösung als Standardlösung, eine Schichtdicke von 0,1 mm dieser Bichromatlösung entspricht einer 0,02%igen Kreatininlösung.

Statt die zu bestimmende Kreatininlösung mit einer $^1/_2$ n-Kaliumbichromatlösung in der oben angegebenen Weise zu vergleichen, hat man späterhin eine Kreatininlösung von bestimmtem Gehalt als Standardlösung vorgeschlagen (Folin und Norris, Thompson, Vallace und Clothworth, Authenrieth und Müller).

Bei der Bestimmung kleiner Kreatininmengen, wie sie z. B. im Blut vorkommen, sind besondere Maßregeln zu beobachten (vgl. hierzu Costantino, Hunter und Campell, Folin, Gettler und Oppenheimer, Feigl); ebenso bei der Bestimmung des Kreatinins im diabetischen Harn (Baumann und Ingwalden, Lucian und Morris), wo die Anwesenheit von Aceton und Acetonessigsäure erhebliche Fehler verursachen kann (Binet, Defins und Rathberg).

Früher hat man zur Isolierung und zur Bestimmung des Kreatinins fast allgemein das Neubauersche Chlorzinkverfahren benützt, welches sich auf der Schwerlöslichkeit des Kreatininchlorzinks in Alkohol stützt.

Das Kreatininchlorzink $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$ bildet prismatische Krystalle, die sich bei Zugabe einer konzentrierten $ZnCl_2$-Lösung zur Kreatininlösung sofort abscheiden. Bei schneller Abscheidung bilden sich Rosetten oder Büschel von mikroskopisch feinen Nadeln. Wenig löslich in kaltem Wasser, leichter in heißem, fast unlöslich in Alkohol, bei 15° löst sich ein Teil in 53,8 Teilen Wasser und in 27,74 Teilen bei 100°. Bei 15—20° in 5743 Teilen 87%igem und in 9217 Teilen 90%igem Alkohol. Das Kreatininchlorzink ist löslich in Säuren und Alkalien. Auch in neutraler Chlorzinklösung ist es nicht völlig unlöslich. Aus wäßrigem Harnextrakt scheidet sich das Zinkchloriddoppelsalz in der Regel in braunen kugeligen Warzen ab, deren krystallinische Struktur nicht deutlich erkennbar ist. In einem alkoholischen Harnextrakt bildet sich mit alkoholischer $ZnCl_2$-Lösung ein gelblicher, krystallinischer Niederschlag. Mit Salzsäure bildet das Kreatininchlorzink ein in Wasser leicht lösliches Salz $(C_4H_7N_3O \cdot HCl)_2ZnCl_2$ (Neubauer).

Die Methode von **Neubauer** ist jedoch mit erheblichen Mängeln behaftet und findet heute höchstens zum qualitativen Nachweis und zur präparativen Darstellung von Kreatinin Verwendung.

Zur **Isolierung des Kreatinins** aus Extraktgemischen eignet sich außer dem Zinkchloriddoppelsalz das schwerlösliche Kreatininpikrat und das Kreatininkaliumpikrat.

Das **Kreatininpikrat** $C_4H_7N_3O \cdot C_6H_2(NO_2)_3$ OH ist in Wasser wenig löslich, aus heißem Wasser krystallisiert es in langen, sehr dünnen hellgelben seidenglänzenden Nadeln, beim Erhitzen verpufft es, Schmelzpunkt bei 212—213°. In 100 ccm Wasser lösen sich 687 mg des Kreatininpikrats (**Jaffé**).

Das **Kreatininkaliumpikrat** $C_4H_7N_3O \cdot C_6H_2(NO_2)_3$ OH · $C_6H_2(NO_2)_3O_3K$ fällt aus einer kalihaltigen Lösung des Kreatinins bei Zugabe von Pikrinsäure. Die Krystalle sind ähnlich wie die des Kreatininpikrats, jedoch etwas schwerer löslich. Bei 19—20° lösen sich 0,18 g in 100 ccm Wasser. In kaltem starkem Alkohol ist das Doppelsalz schwer, in heißem etwas leichter, in Äther ist es unlöslich. Beim Erhitzen verändert es sich nicht bis 160°, beim raschen Erhitzen explodiert es (**Jaffé**).

Kreatin und Kreatinin scheiden sich aus konzentrierten Extrakten oft krystallisiert ab. Sie lassen sich durch Alkohol voneinander trennen, in welchem Kreatinin leichter löslich ist als das Kreatin.

Als empfindlichen qualitativen Nachweis des Kreatinins gebraucht man auch oft die **Weylsche** Nitroprussidnatriumreaktion. Zu deren Ausführung gibt man zu einer alkalischen Kreatininlösung einige Tropfen einer verdünnten Lösung von Nitroprussidnatrium, es entwickelt sich hierbei eine prachtvolle Violettfärbung. Auf Zusatz von Essigsäure schlägt die Farbe in gelb um. Als Reaktionsprodukt entsteht bei dieser Einwirkung Isonitrosokreatinin; Glykocyamidin, welches eine analoge Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium ergibt, wie Kreatinin, unterscheidet sich von diesem durch den Umstand, daß die Rotfärbung durch die Zugabe von Essigsäure nicht verschwindet, sondern vertieft wird. Diese Kreatininreaktion ist noch in einer Verdünnung von 1 : 15000 positiv.

Guanidin und **Methylguanidin** werden wie die komplizierteren Guanidinverbindungen mit barytalkalischer Silbernitratlösung abgeschieden. Nach der Zersetzung des Silberbarytniederschlages scheidet man die Basen in Form ihrer schwer löslichen Salze — Pikrat, Pikrolonat, Chloraurat — ab.

Das **Guanidinpikrat** ist in Wasser sehr wenig löslich, es beginnt sich bei 280° zu schwärzen, bei 300° erfolgt schwache Sublimation, zwischen 311° und 315° Zersetzung unter Aufschäumen (**Kutscher** und **Otori**).

Das Guanidinpikrolonat $CH_5N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ bildet aus Wasser kleine Drusen, unter dem Mikroskop feine Nädelchen, Zersetzung unter Aufschäumen bei 272—274°, in Alkohol löslich, scheidet sich in wäßrigen Lösungen noch in großer Verdünnung ab.

Das Guanidingolddoppelsalz $CH_5N_3 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ bildet tiefgelbe lange Nadeln, wenig löslich in Wasser, Schmelzpunkt 275—278°

Das Methylguanidinpikrat $C_2H_7N_3 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$ krystallisiert aus Wasser in zwei Modifikationen, beide vom Schmelzpunkt 201,5°, entweder in eigelben, vier-, seltener sechseckigen, langen, sehr schmalen Tafeln, die gewöhnlich nadelförmige Aggregate bilden und Pleiochroismus (lichtgelb und lichtgelblichgrün) zeigen, oder in orangefarbenen, kürzeren, viereckigen Tafeln, die lichtgelb oder dunkelgelb erscheinen. Die Modifikationen können beim Umkrystallisieren ineinander übergehen (Gulewitsch)

Das Methylguanidinpikrolonat $C_2H_7N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ ist wenig löslich, 0,06 Teile lösen sich in 100 Teilen Wasser Schmelzpunkt unter Aufschäumen bei ca. 270°, nachdem es bei 225° eine olivgrüne Farbe angenommen hat, Schmelzpunkt 291° nach Wheeler und Jamieson

Das Methylguanidingolddoppelsalz $C_2H_7N_3 \cdot HCl \cdot AuCl_3$ scheidet sich aus der konzentrierten wäßrigen Lösung des Chlorhydrats mit 30%iger Goldchloridlösung erst ölig, dann in rhombischen Krystallen ab Aus heißer verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, schmilzt es bei 198—200° In reinem Wasser zersetzt es sich beim Erhitzen Es ist leicht löslich in Äther, schwer löslich in Alkohol und in Wasser

Relativ schwer löslich ist auch das Methylguanidinnitrat $C_2H_7N_3 \cdot HNO_3$ Es krystallisiert aus Wasser in Drusen von kleinen breiten Täfelchen. In heißem Wasser ist es leicht löslich, in Alkohol fast unlöslich Schmelzpunkt 155°.

Die Gegenwart von Arginin und anderen Verbindungen kann die Löslichkeit der Pikrate stark beeinflussen und vergrößern (Kutscher und Otori), es empfiehlt sich daher die Basen der barytalkalischen Silbernitratfällung einer weiteren Fraktionierung zu unterwerfen. Das Arginin läßt sich als Kupfernitratdoppelsalz (siehe oben) abtrennen

Eine Trennung von Kreatinin und Dimethylguanidin erzielen Kutscher und Lohmann durch fraktionierte Fällung mit Silbernitrat und Baryt, hierbei scheidet sich zuerst das Kreatinindoppelsalz ab, während die Silberverbindung des Dimethylguanidins erst bei völliger Sättigung mit Baryt ausfällt.

Das Dimethylguanidinpikrat $C_3H_9N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ bildet kleine, spitze, gelbe Prismen aus Wasser, Schmelzpunkt 224°; 230° (Schenk)

Das Dimethylguanidinpikrolonat $C_3H_9N_3 \cdot C_{10}H_8O_5N_4$, kleine, flache, vierseitige, gelbe Prismen, oder kleine Drusen aus dünnen, vierseitigen Säulen, die sich unter Aufschäumen scharf bei 278° zersetzen.

Das Dimethylguanidinchloraurat $C_3H_9N_3 \cdot HAuCl_4$ bildet bei langsamer Abscheidung große gelbe Tafeln, bei raschem Auskrystallisieren

glänzende, schuppenförmige Blättchen aus heißer konzentrierter Salzsäure Schmelzpunkt 144°, zersetzt sich bei ca. 150°. Nach Schenk nadelförmige Krystalle, die bei 148° unter Zersetzung schmelzen

Engeland fällt die Guanidinverbindungen nebst anderen Basen vermittels Quecksilberchlorid und Natriumacetat in alkoholischer oder wäßriger Lösung Der Niederschlag wird in heißer verdünnter Salzsäure gelöst und filtriert. Das von Quecksilber befreite Filtrat wird in absolut methylalkoholische Lösung übergeführt, zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Alkohol ausgezogen Hierbei bleibt fast das gesamte Kreatininchlorhydrat und Ammonchlorid ungelöst Aus der alkoholischen Lösung werden mit Platinchlorid der Rest des Kreatinins, sowie andere Harnbasen (Vitiatin, Histidin) niedergeschlagen. Das Filtrat der Platinfällung liefert nach der Zersetzung durch H_2S mit wäßriger Goldchloridlösung die Verbindung des asymmetrischen Dimethylguanidins. In ähnlicher Weise verfuhr auch Koch

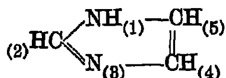
Durch eine Modifikation des Verfahrens von Kossel und Kutscher gelingt es Gulewitsch und seinen Mitarbeitern das Methylguanidin in einer gesonderten Fraktion, ohne die anderen mit Silbernitrat und Baryt fällbaren Basen zur Abscheidung zu bringen. Er benutzt hierzu den Umstand, daß die Silberverbindung des Methylguanidins in Ammoniak löslich ist. Vertreibt man also das in den Extrakten anwesende Ammoniak erst nach der Fällung mit Silbernitrat + Baryt, so geht das Methylguanidin nicht in diese Fällung ein Es läßt sich aber isolieren, wenn man das Filtrat dieses Silberbarytniederschlages von Silber und Baryt befreit, mit Magnesia alkalisch macht, das Ammoniak vertreibt und dann eine zweite Silber-Barytfällung erzeugt In dieser ist dann neben wenig Kreatinin nur das Methylguanidin enthalten (vgl. z. B Skworzow, Smorodinzew, Demjanowsky).

VI. Gruppe

Die Imidazolverbindungen.

Die Verbindungen dieser Gruppe sind durch einen fünfgliedrigen heterocyclischen Ring, das Imidazol, charakterisiert. In ihm sind zwei Stickstoffatome, welche durch ein Kohlenstoffatom getrennt werden, mit zwei weiteren Kohlenstoffatomen verkettet

Die Konstitutionsformel des Imidazols wird gewöhnlich in nachstehender Weise geschrieben:



Statt Imidazol nennt man diesen fünfgliedrigen heterocyclischen Ring mit Hinblick auf eine weiter unten zu besprechende Bildungsweise auch Glyoxalin.

Die angebrachte Numerierung sei allen in der Folge beschriebenen Imidazolderivaten zugrunde gelegt. Wie aus der Formel ersichtlich ist, enthält der in 1-Stellung befindliche Stickstoff noch 1 Wasserstoffatom, welcher labil ist und unter Umlagerung der Valenzen in die 3-Stellung überwandern kann. Dieser Umstand bedingt, daß die 4- und 5-Stellungen des Imidazolringes gleichwertig sind, die Labilität besteht jedoch nur, solange der 1-Stickstoff sekundär ist und hört auf, wenn durch Darstellung eines N-Alkylderivates der Stickstoff tertiär wird. Mit der Labilität des Wasserstoffes verschwindet auch die Gleichwertigkeit der 4- und 5-Stellung, so daß bei den N-alkylierten Imidazolen die 4- und 5-Derivate verschieden sind.

Zu den Imidazolverbindungen gehören einige pharmakologisch und physiologisch wichtige Körper. In den Mittelpunkt unserer Betrachtungen sei das Histidin, die α-Amino-β-Imidazolylpropionsäure

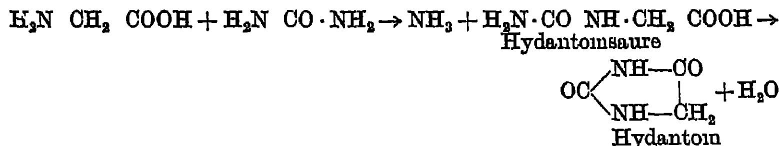
$$HC\begin{matrix} \diagup NH-CH \\ \diagdown N-\!\!-\overset{\|}{C}-CH_2-CH-(NH_2)-COOH \end{matrix}$$

und das β-Imidazolyläthylamin

$$HC\begin{matrix} \diagup NH-CH \\ \diagdown N-\!\!-\overset{\|}{C}-CH_2-CH_2-NH_2 \end{matrix}$$

gestellt.

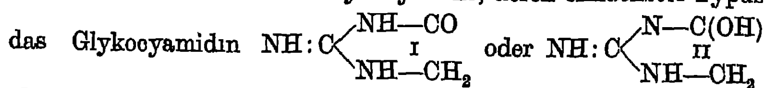
Zu den Imidazolderivaten gehören auch die physiologisch wichtigen Purinkörper, sowie die Hydantoinderivate. Als Typus der letzteren sei das Hydantoin angeführt, welches je nachdem man die Keto- oder Enolform berücksichtigt, als Diketotetrahydroimidazol oder Dihydroxy-Dihydroimidazol (vgl. untenstehende Formel) bezeichnet werden kann. Die Hydantoine entstehen durch Addition von Harnstoff an Aminosäuren und Anhydrisation der gebildeten Hydantoinsäuren (Lippich), z. B.



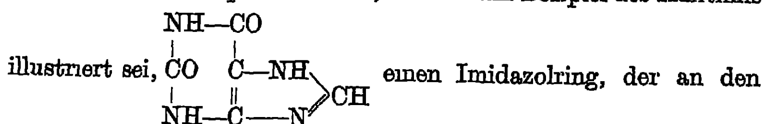
Es ist noch nicht erwiesen, ob die in der Natur aufgefundenen Hydantoine (Blendermann) Kunstprodukte darstellen, da sich

die vorstehend erwähnte Bildung aus Aminosäure und Harnstoff stets vollzieht, wenn die Komponenten bei alkalischer Reaktion aufeinander einwirken können, was ja bei der Verarbeitung von Harn fast immer der Fall zu sein pflegt (Dakin).

Größere physiologische Bedeutung als die Hydantoine besitzen die ihnen nahe verwandten Glykocyamine, deren einfachster Typus das Glykocyamidin

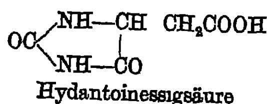


als 2-Imino-5-ketotetrahydroimidazol oder unter Berücksichtigung der Formel II als 2-Imino-5-oxydihydroimidazol betrachtet werden kann. Die Purinkörper enthalten, wie dies am Beispiel des Xanthins illustriert sei,

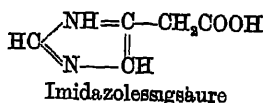


einen Imidazolring, der an den 4.5-C-Atomen mit einem Pyrimidinring kondensiert ist. Sowohl die Hydantoine, wie die Purinkörper, fallen jedoch, trotz ihrer Zugehörigkeit zur Imidazolgruppe, aus der Reihe der in diesem Buche zu besprechenden Verbindungen heraus. Schon aus praktischen Gründen würde sich eine Behandlung dieser wichtigen, in chemischer wie auch in physiologisch-chemischer Richtung eingehend studierten Körperklassen an dieser Stelle nicht eignen. Die Vernachlässigung rechtfertigt sich auch aus prinzipiellen Überlegungen, weil die Basizität, die einzige allen in diesem Buche besprochenen Körpern gemeinsame Eigenschaft, bei fast sämtlichen Vertretern dieser beiden Gruppen kaum oder nur in geringem Grade ausgeprägt ist.

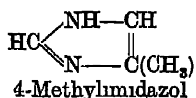
Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß ein genetischer Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen in der Natur vorkommenden Imidazolderivaten existiert. Es wäre wohl möglich, daß die Hydantoine und die Glykocyamidine in enger Beziehung zu den Histidinderivaten stehen, sei es, daß sie als deren Vorstufen oder als Abbauprodukte in Betracht kommen. Der Vergleich einiger Formeln macht dies ohne weiteres deutlich

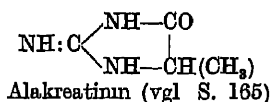


Hydantoinessigsäure



Imidazolessigsäure


4-Methylimidazol

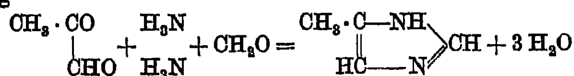

Alakreatinin (vgl S. 165)

Auf chemischem Wege ist der Übergang hydrierter Imidazolringe in Imidazole bisher nicht geglückt, ebensowenig wie es gelungen ist, den Imidazolring durch Anwendung der üblichen Reduktionsmittel in ein partiell oder vollständig hydriertes Imidazolderivat überzuführen. Trotzdem bleibt es natürlich nicht ausgeschlossen, daß im pflanzlichen oder tierischen Körper, wo ganz andere oxydative und reduktive Fähigkeiten möglich sind, derartige Prozesse stattfinden

Selbstverständlich lassen sich auch die Purinkörper mit den einfacheren Imidazolderivaten z. B. dem Histidin in Zusammenhang bringen. Die Versuche, die Abderhalden und Einbeck sowie Acroyd und Hopkins angestellt haben, um solche Beziehungen zwischen Purinkörpern und Histidinderivaten aufzufinden, haben aber keine eindeutigen, zum mindesten keine direkten Beweise geliefert. Acroi und Hopkins konnten nur feststellen, daß bei ungenügender Histidin- und Argininzufuhr unter Entwicklung von Insuffizienzerscheinungen auch eine verminderte Alantoinausscheidung auftritt Letztere beruht auf einer durch den Arginin- und Histidinmangel bedingten Hemmung des Purinstoffwechsels (vgl. S. 149).

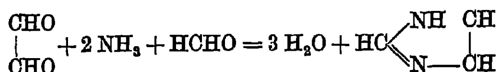
Wenn wir von der Bildung hydrierter Imidazole, wie der Glykocyamidine und der Hydantoinderivate absehen, so geben uns nur die interessanten Arbeiten von Windaus und Knoop und deren Mitarbeiter eine experimentelle Grundlage für die Entstehung des Imidazolkerns im tierischen und pflanzlichen Organismus Läßt man Monosaccharide, Hexosen oder Pentosen in wäßriger ammoniakalischer Lösung bei Gegenwart von Zinkhydroxyd längere Zeit stehen, so scheiden sich beträchtliche Mengen von 4 5-Methylimidazol oder Dimethylimidazol in Gestalt ihrer Zinkverbindungen ab.

Die Entstehung dieser Basen erklärt sich am einfachsten, wenn man annimmt, daß der Traubenzucker zunächst in Glycerinaldehyd zerfällt, der später in Methylglyoxal $CH_3 \cdot CO \cdot CHO$ und Milchsäure übergeht. Aus Methylglyoxal, Formaldehyd und Ammoniak kann sich dann nach der Gleichung



Methylimidazol bilden. Tritt in dieser Gleichung statt Formaldehyd Acetaldehyd in Reaktion, so entsteht Dimethylimidazol. Der Formaldehyd ist vielleicht ebenfalls ein primäres Spaltstück des Traubenzuckers, möglicherweise kann aber auch Methylglyoxal sekundär in Essigsäure und Formaldehyd zerfallen.

Dieser interessanten Bildungsweise von Alkylimidazolen aus Kohlenhydraten liegt also jener Vorgang zugrunde, welcher zur Entdeckung des Imidazols aus dem Diacetaldehyd, Glyoxal CHO—CHO und Ammoniak im Jahre 1858 durch Debus geführt hat. Beim Stehen des Diacetaldehyds in wäßriger Lösung spaltet er sich nämlich unter Bildung von Formaldehyd und dieser reagiert mit unverändertem Glyoxal und Ammoniak nach folgender Gleichung.



Dieser Vorgang ist von allgemeiner Anwendbarkeit für die Synthese von Imidazolderivaten. Eine Reaktion, die ebenfalls zur Synthese einer großen Zahl von Imidazolderivaten Anwendung gefunden hat, ist die von Wohl und Marckwald, sowie von Gabriel und seinen Mitarbeitern studierte Anlagerung von Rhodanwasserstoff an 1,2-Aminoaldehyde oder Ketone vom Typus $R \cdot CH(NH_2) \cdot CO \cdot R'$ (vgl. S. 190).

Imidazolyläthylamin (Histamin).

Die Konstitution des in der Natur häufig als Fäulnisprodukt vorkommenden β-Imidazolyläthylamins ist nach den Synthesen und Bildungsweisen die folgende.

$$HC\begin{matrix} \diagup NH—CH \\ \qquad\quad \| \\ \diagdown N——C \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 \end{matrix}$$

und kann daher als 4,5-Aminoäthylimidazol bezeichnet werden. Für sein natürliches Vorkommen kommt als unmittelbare Vorstufe nur das Histidin in Betracht. Es entsteht daraus leicht durch die Tätigkeit von Mikroorganismen, und zwar besitzen sowohl Pilze wie Bakterien die Fähigkeit, das Histidin unter Bildung von β-Imidazolyläthylamin zu decarboxylieren. Der Tätigkeit der Pilze verdankt das β-Imidazolyläthylamin allem Anschein nach sein Vorhandensein im Mutterkorn, aus dem es fast gleichzeitig durch Barger und Dale, sowie durch Kutscher isoliert werden konnte. Offenbar bedingt das Wachstum des Pilzes auf dem Getreideeiweiß eine Hydrolyse desselben und nachträglich eine Decarboxylierung der so gebildeten Aminosäuren. Allerdings ist es bis jetzt nicht gelungen, diesen Prozeß in vitro durch Claviceps oder einen ähnlichen Pilz zu realisieren. Möglicherweise erfolgt auch im Getreidekorn die Umwandlung des Getreideeiweißes nicht

allein auf Grund mykochemischer Vorgänge, sondern es spielt auch eine gleichzeitig vorhandene Bakterienflora eine Rolle Eine Bildung von Histamin aus dem histidinreichen Polleneiweiß der Gräser (vgl. S. 200) wird von Koessler vermutet Er erblickt darin eine mögliche Ursache des sogenannten Heufiebers

Die bakterielle Decarboxylierung des Histidins ist zuerst von Ackermann ausgeführt worden, welcher mit einem Bakteriengemisch aus Histidin in schwach alkalischer Losung bei Gegenwart von etwas Nahrsalzen, Pepton und Zucker bis zu 50 % β-Imidazolyläthylamin erhalten konnte Späterhin gelang es dann aus verschiedenen Faulnisprodukten bestimmte mehr oder weniger charakterisierte Bakterien zu züchten, welchen die Fahigkeit zur Histaminbildung in ausgesprochenem Maße zukommt Aus fauler Pankreas- und Thymussubstanz kann z. B. ein kokkenähnliches Stäbchen erhalten werden, welches Histidin in kurzer Zeit zu decarboxylieren vermag.

Berthelot und Bertrand gelang die Isolierung eines Bacillus, aus dem Darminhalt von enteritiskranken Personen, den sie B-Aminophilus nennen und genau charakterisieren. Dieser besitzt ebenfalls in ausgesprochenem Maße die Fähigkeit, Histidin in Imidazolyläthylamin zu verwandeln Später isolierten Mellanby und Twort aus Faeces ein säurebildendes Bacterium, das jedoch dem Berthelotschen nicht identisch zu sein scheint. Die Entdecker reihen es vielmehr in die Typhoid-Coli-Gruppe ein und beschreiben es als gramnegatives Stäbchen. In defibriniertem Kaninchenblut bildeten Bacillus sporogenes und Bacillus histolyticus, besonders der erste, beträchtliche Mengen Histidin, aber kein Imidazolyläthylamin (Berthelot). Dieses trat aber bald auf, wenn jene Kulturen mit einem aeroben, decarboxylierenden Bacillus geimpft wurden, der aus menschlichem Kot isoliert, dem Bacillus aminophilus sehr nahe steht.

Das Vorkommen solcher Bakterien im Darminhalt erklärt auch den Nachweis von β-Imidazolyläthylamin in der Darmwand (Barger und Dale) Das Vorhandensein der Base im Kot (Mutsch, Holmes) und im Harn (Koch), sowie deren Resorption und die dadurch hervorgerufenen mittelbaren und unmittelbaren Wirkungen bieten für manche pathologischen Erscheinungen eine Erklärung (Heß und Müller)

Nach O'Brien besitzen gegen 30 verschiedene Bakterienarten die Fähigkeit aus Histidin β-Imidazolyläthylamin zu bilden

Offenbar unterscheiden sich die verschiedenen Bakterien nur in quantitativer Hinsicht in ihrem Vermögen, die endständige Carboxylgruppe des Histidins abzuspalten. Vom bakteriologischen Standpunkte aus dürfte es von großem Interesse sein, verschiedene Bakterienarten auf ihre Fähigkeit zur Histaminbildung zu prüfen und deren Abhängigkeit von der Vitalität und der Art festzustellen.

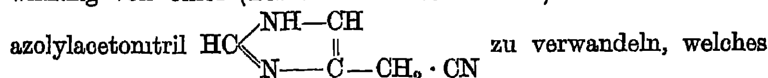
Zur Bildung von β-Imidazolyläthylamin aus Histidin auf bakteriellem Wege verwendete Ackermann eine etwa 1%ige wäßrige Lösung von Histidinchlorhydrat (49 g). Durch Zugabe von überschüssigem Ca-Carbonat wird die Reaktion schwach alkalisch gemacht. Die Impfung erfolgte mit einer gefaulten Pankreasflocke. Als weiteres Nährmaterial wurden noch 10 g Pepton Witte und 20 g Glucose, etwas Magnesiumsulfat und Natriumphosphat zugegeben. Die mehrere Wochen bei Bruttemperatur der Fäulnis überlassene Lösung wird filtriert; sie reagiert stark alkalisch. β-Imidazolyläthylamin wird sodann als Silberverbindung bei barytalkalischer Reaktion abgeschieden, die Silberverbindung zersetzt und in die Phosphorwolframsäureverbindung übergeführt. Diese wird abermals zerlegt, in das Pikrat verwandelt und daraus nach der Zersetzung mit Salzsäure als Chlorhydrat isoliert. In der Mutterlauge des β-Imidazolyläthylaminpikrates findet sich Imidazolpropionsäure.

Dieses etwas umständliche Verfahren zur Isolierung des β-Imidazolyläthylamins läßt sich in manchen Punkten vereinfachen und auch verbessern. Vor allem ist es nicht nötig, das β-Imidazolyläthylamin über die Silberverbindung, Phosphorwolframsäureverbindung und das Pikrat zu reinigen. Die Schwerlöslichkeit des Pikrates gestattet die unmittelbare Abscheidung des β-Imidazolyläthylamins aus der Fäulnisflüssigkeit. Ein- bis zweimaliges Umkrystallisieren aus heißem Wasser genügt, um das β-Imidazolyläthylaminpikrat rein zu gewinnen. Es ist ferner mit gewissen Nachteilen verbunden, wenn man die Fäulnis des Histidins durch das bunte Bakteriengemisch eines gefaulten Organes besorgen läßt, da bisweilen außer den gewünschten decarboxylierenden Bakterien noch andere vorhanden sind, welche das Histidin in anderer Weise abbauen, oder das einmal gebildete β-Imidazolyläthylamin sekundär weiter verändern, was namentlich bei langer Dauer der Fäulnisperiode möglich ist. Man kann diese Nachteile umgehen, wenn man die Fäulnis mit einer Reinkultur von decarboxylierenden Bakterien ausführt (Berthelot und Bertrand, Mellanby und Twort). Da nach 8—10 Tagen eine weitere Zunahme der β-Imidazolyläthylaminbildung nicht mehr stattfindet, ist es vorteilhafter den Versuch abzubrechen, um die

sekundaren Veranderungen moglichst zu verhindern. Durch Bestimmungen des ausfallbaren Pikrates in Proben der Faulnisflüssigkeit laßt sich der Zeitpunkt ermitteln, wenn keine Zunahme der β-Imidazolyläthylaminbildung mehr stattfindet.

Mit dem von Mellanby und Twort isolierten Bacillus werden nach den Angaben der Entdecker die besten Resultate dann erhalten, wenn man 1 %ige Losungen von Histidin in Ringerflüssigkeit mit der 24stundigen Kultur zweier Glycerinagarrohrchen impft und bei 37° acht Tage einwirken laßt Gegenwart von Sauren oder säurebildender Glucose verhindert die Bildung von β-Imidazolyläthylamin

Auf chemischem Wege laßt sich die Decarboxylierung des Histidins nicht oder nur in geringem Maße bewerkstelligen (Ackermann, Ewins und Pyman) Hingegen gelingt es durch Einwirkung von Chlor (Toluolsulfosaurechloramid) Histidin in Imidazolylacetonitril

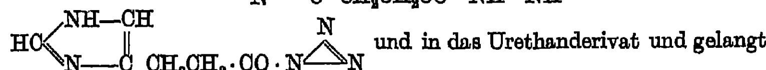


zu verwandeln, welches durch Reduktion in β-Imidazolylathylamin ubergeht (Dakin). Die Synthese des β-Imidazolyläthylamins ist zuerst Windaus und Vogt, spater auch Pyman gelungen

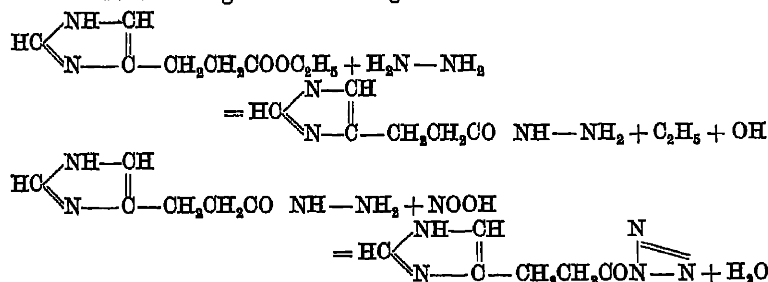
Die Synthese von Windaus und Vogt geht von der β-Imidazolylpropionsaure

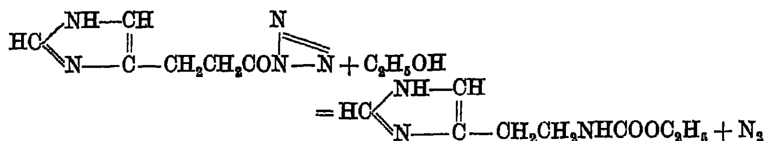


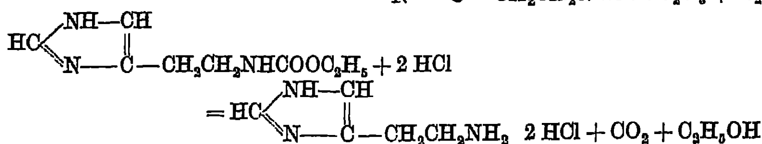
aus. Man verwandelt deren Ester in das Hydrazid, dieses in das Acid



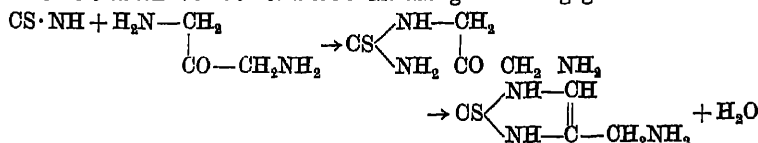
und in das Urethanderivat und gelangt schließlich zum β-Imidazolyläthylamin. Die dabei stattfindenden Reaktionen sind aus folgenden Gleichungen ersichtlich:

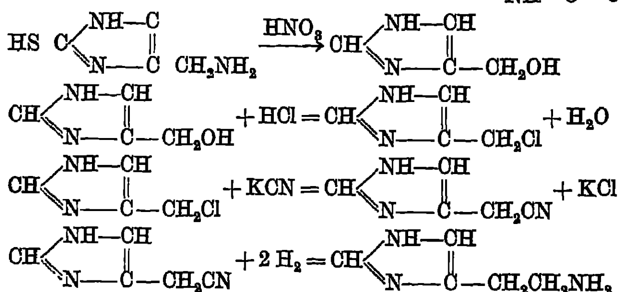






Pyman verwertete fur seine Synthese die von Wohl und Marckwald aufgefundene allgemeine Reaktion, welche von den Aminoketonen zu Imidazolderivaten fuhrt Der Verlauf der Synthese des Imidazolylathylamins ist durch die nachstehenden Gleichungen wiedergegeben





β-Imidazolylathylamin oder 4(5)-Aminoathylglyoxalin bezw. 4(5)-Aminoäthylimidazol ist eine starke zweisaurige Base, die aus der Luft Kohlensaure anzieht und Phenolphthalein bläut Sie laßt sich aus dem Chlorhydrat durch Silberoxyd in Freiheit setzen Farblose Nadeln aus Chloroform, Schmelzpunkt 83—84° (korr) nach vorherigem Erweichen; $Kp_{18\,mm}$· 209—210°, sehr zerfließlich, sehr leicht loslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in heißem Chloroform, unloslich in Äther

Das biochemische Verhalten ist bis jetzt nur wenig untersucht worden. Seine große Giftigkeit, die die Einverleibung beträchtlicher Dosen verhindert, erschwert diese Untersuchung. Dale und Laidlaw stellten nach subkutaner I jektion von 150 mg an einer Katze fest, daß das β-Imidazolyläthylamin im Organismus

verändert wird und als inaktives Imidazolderivat im Harn zur Ausscheidung gelangt. Offenbar wird also der Imidazolring nicht aufgespalten. Guggenheim und Löffler haben diese Befunde am Kaninchen bestätigen können Sie fanden dabei, wie auch Oehme, daß auf intravenösem Wege beträchtlich hohe Dosen eingegeben werden können, wenn die Infusion langsam genug erfolgt. Sie stellten ferner fest, daß bei der Durchströmung der isolierten Leber eine merkliche Entgiftung des β-Imidazolyläthylamins nicht erfolgt Das während 3 Stunden mittels oxygenierter Ringerlösung durchströmte β-Imidazolyläthylamin ließ sich aus der Perfusionsflüssigkeit fast unverändert wieder isolieren. Offenbar erfolgt die Entgiftung des β-Imidazolyläthylamins, welche wahrscheinlich in einer Desamidierung und Oxydation zu Imidazol essigsäure besteht, nicht in der Leber. Dies ist um so auffallender, als andere primäre Amine in diesem Organ in ganz erheblichem Maße abgebaut werden Von intravenös infundiertem β-Imidazolyläthylamin wird während und kurze Zeit nach der Infusion ein sehr geringer Bruchteil unverändert im Harn ausgeschieden, Nach Bousson und Kirschbaum wird β-Imidazolyläthylamin beim Meerschweinchen nur von der Dünndarm- und der Bronchialschleimhaut in wirksamer Form resorbiert; bei Einbringung des Giftes in den Magen oder Dickdarm beobachtet man in der Regel keine Intoxikationssymptome.

Dale und Laidlaw gaben zuerst eine eingehende Untersuchung des β-Imidazolyläthylamins, und zwar sowohl eine Beschreibung der allgemeinen Vergiftungserscheinungen als eine pharmakologische Analyse derselben Der Grundzug der Wirkungsweise des β-Imidazolyläthylaminchlorhydrates ist eine direkte Reizung der glatten Muskeln, an welchen es je nach der verabreichten Quantität, entweder rhythmische Vergrößerungen mit zunehmendem Tonus, oder einen beständigen maximalen Tonus hervorruft. Am ausgeprägtesten ist der Effekt an der Uterus- und an der glatten Bronchialmuskulatur Die Wirkung auf die letztere bedingt namentlich das Vergiftungsbild bei den Nagetieren. Neben der vorwiegenden Beeinflussung der glatten Muskulatur übt das β-Imidazolyläthylamin eine geringe autonome Reizung aus, auch eine Zentralwirkung ist speziell bei Einverleibung größerer Dosen nicht zu verkennen. Die Wirkungen, die zum Teil an die Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks erinnern, unterscheiden sich von diesem namentlich durch das Fehlen einer Hemmung

der Blutgerinnung Auch die Wirkung auf die Körpertemperatur ist verschieden Während das Anaphylatoxin in großen Mengen bei Meerschweinchen intensiven Temperatursturz, in kleinen dagegen Fieber erzeugt, bewirkt Histamin in untertödlichen Dosen (0,05—1,5 mg) intraperitoneal, zwar ebenfalls eine ausgesprochene Temperatursenkung, laßt sie jedoch in kleineren Mengen unbeeinflußt Am Kaninchen, wo Anaphylatoxin regelmäßig Fieber hervorruft, fehlt jede Beeinflussung der Temperatur durch das β-Imidazolylathylamin.

Dale und Laidlow haben auch auf die Ähnlichkeit hingewiesen, welche die Wirkungen des β-Imidazolyläthylamins mit denen des Vasodilatins von Popielski zeigen Eine volle Identitat mit diesem keineswegs genau bekannten und definierten Produkt scheint aber nicht vorhanden zu sein

Der Frosch wird von β-Imidazolylathylaminchlorhydrat nur leicht affiziert Injektionen von 1—10 mg in den Lymphsack veranlassen gahnende Bewegungen der unteren Kinnbacken, gefolgt von einer Depression des Zentralnervensystems Die Wirkung hört bei einer Dosis von 10 mg nach 3 Minuten auf Die Wiederherstellung ist eine sehr schnelle 20 mg β-Imidazolyläthylamin bewirkten an einem 30 g schweren Frosch keine toxischen Effekte (Sieburg).

Bei Nagetieren ist der Effekt verschieden, je nachdem die Injektion subkutan oder intravenos erfolgt

Bei einem Kaninchen mittlerer Große hatte eine Dosis von 2 mg intravenös unregelmäßige Atmung und schwaches Aussetzen des Herzschlages zur Folge Eine zweite Dosis von 2 mg, injiziert bevor die Wirkungen der ersten verklungen waren, fuhrte zum Tode

0,5 mg waren für ein Meerschweinchen intravenös appliziert todlich. Die Dosis minima letalis beträgt nach Leschke $^1/_{10}$ mg Subkutan ist hier die Dosis maxima tolerata pro Kilogramm 3,8 mg, die primär tödliche Dosis ca 5 mg Ein Meerschweinchen, dem 5 mg Atropin und hierauf 1 mg β-Imidazolylathylaminchlorhydrat intravenos injiziert wurden, starb bald; hingegen vertrug ein anderes mit 5 mg Atropin vorbehandeltes Meerschweinchen, schnell aufeinanderfolgende, Injektionen von 0,5, 0,25 und 0,05 mg β-Imidazolylathylaminchlorhydrat.

Bei subkutaner Injektion vertragt ein Kaninchen 25 mg Die ersten Anzeichen machen sich nach 15 Minuten geltend In wenigen Stunden ist das Tier wieder normal Pro Kilogramm werden 12 mg vertragen (Sieburg) Die Dosis prima letalis ist ca. 15 mg.

Bei der Katze tritt der Unterschied zwischen der Wirkung bei intravenöser und subkutaner Injektion nicht so deutlich hervor.

Eine Katze, die einmal 10 mg und hierauf 20 mg intravenös bekam, erholte sich während der Nacht. Bei subkutaner Injektion von 50 mg zeigten sich ähnliche Erscheinungen wie bei einer geringen intravenösen Gabe. Es folgte ebenfalls Erholung des Tieres. Beim Affen gab Injektion von 8 mg bis 45 mg dieselben Erscheinungen mit wechselnder Intensität, Harn- und Kotentleerung, krampfhafte Atmung, Salivation, Schlafbedürfnis, Muskelentspannung, Erholung innerhalb 45—66 Minuten. Tödliche Dosis bei 65 mg pro 1250 g.

Eine andere hochträchtige Katze erhielt 50 mg β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat subkutan. Periodische, starke Kontraktion des Uterus wechselten mit Erschlaffungen desselben. In der Nacht war der eine der beiden Föten totgeboren worden, der zweite ebenfalls tot $5\frac{1}{2}$ Stunden nach der zweiten Injektion, welche am folgenden Abend mit 100 mg β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat gemacht wurde. Die Dosis maxima tolerata beträgt für die Katze bei subkutaner Einverleibung 25 mg, die Dosis prima letalis 34 mg (Sieburg).

Die Wirkung auf den Kreislauf läßt sich an Katzen und Hunden besser studieren als bei Kaninchen und anderen Nagetieren, bei welchen der Effekt durch die Wirkung auf die Lungenmuskulatur noch kompliziert ist. An Katzen und Hunden bewirkt β-Imidazolyläthylamin in kleinen Dosen in der Regel eine Senkung des Karotisblutdruckes. Diese ist meist zweiphasig, indem eine primäre kurze Senkung von einer länger dauernden stärkeren gefolgt ist. Die Wirkung wird verständlich, wenn man den Einfluß des β-Imidazolyläthylamins auf den großen und kleinen Kreislauf sowie auf das Herz selbst getrennt studiert. Darnach wird im großen Kreislauf eine Blutdrucksenkung hervorgerufen. Diese ist peripherer Natur und nicht eine Folge einer Schwächung der Herztätigkeit, indem die verwendeten Dosen (0,5—1 mg) Stärke und Zahl der Herzpulse vermehren. Einis hat am isolierten Säugetierherzen nach vorübergehender unbedeutender Frequenzabnahme eine erhebliche Frequenzsteigerung (fast das Zwei- bis Dreifache) sowie eine Steigerung der Kontraktionsstärke festgestellt. Erst sekundär kann sich eine Schwächung des Herzens ergeben, welche als Folge von Anämie und Kontraktion des Koronarkreislaufes auftritt. Die durch Histamin am isolierten Froschherzen bewirkte Frequenzabnahme ist durch eine Hemmung der Reizbildung bedingt.

Am isolierten kleinen Kreislauf (Lungenkreislauf) wirkt das β-Imidazolyläthylamin blutdrucksteigernd infolge Konstriktion der Lungenarterien. Diese Vasokonstriktion und Drucksteigerung tritt einige Sekunden vor der im großen Kreislauf erfolgenden Blutdruck-

senkung auf Aus der Wirkung des β-Imidazolyläthylamins auf den Pulmonarkreislauf ergibt sich das Vorhandensein von Vasomotoren in den Lungen, welche durch Histamin kräftig erregt werden (Cloetta und Anderes) Auf den Kurvenbildern zeigt sich das Steigen des Pulmonarisdruckes und Sinken des Plethysmogrammes (Volumenverkleinerung der Lunge), so daß diese beiden Kurven ungefähr das Spiegelbild zueinander bilden Die Verhältnisse im großen Kreislauf werden dabei, wie aus dem Konstantbleiben des Karotisdruckes erhellt, nicht berührt. Da die Histaminwirkung auf die Lungengefäße weder durch Vagotomie, noch durch Atropinisierung beseitigt wird, so verläuft die Leitung zu den Vasokonstriktoren offenbar nicht im Vagus. Plethysmographische Messungen entsprechen dieser Deutung der Blutdruckwirkung des β-Imidazolyläthylamins, indem die isoliert durchströmte Lunge durch β-Imidazolyläthylamin eine Volumenverkleinerung, die anderen Organe eine Volumenvergrößerung markieren. Nur die Niere zeigte ebenfalls eine Volumenverkleinerung, was auch auf eine Konstriktion der Nierenarterien hindeutet.

Komplizierter sind die Blutdruckwirkungen an Nagetieren (Kaninchen), wo die Stärke und Dauer der Anästhesie eine verschiedene Reaktionsfähigkeit der Lungenmuskulatur hervorrufen kann, die ihrerseits den arteriellen Blutdruck in verschiedener Weise beeinflußt. Dadurch erklärt sich, daß Ackermann und Kutscher nach Injektion von ihrer aus Sekale isolierten mit β-Imidazolyläthylamin identischen Base eine Blutdrucksteigerung statt einer Blutdrucksenkung erhielten (Barger und Dale).

Histamin ist ein Mittel, um experimentell Asthma zu erzeugen (Weber). Die Wirkung ist analog der Muscarinwirkung und vorzugsweise zentraler Natur. Durch Nicotin wird der Bronchialkrampf aufgehoben. Nach Pal beruht jedoch der durch β-Imidazolyläthylamin hervorgerufene Bronchiospasmus vorzugsweise auf einer Reizung der konstriktorischen Vaguselemente, welche die Bronchialmuskulatur versehen, er wird durch Coffein und Atropin behoben. Zu demselben Resultat gelangen Baehr und Pick bei Durchströmungsversuchen an der überlebenden Meerschweinchenlunge. Auch durch sympathische Reizung (Adrenalin) läßt sich der Bronchospasmus aufheben. Am überlebenden isolierten Bronchialmuskel bewirkt das β-Imidazolyläthylamin keine Kontraktion (Trendelenburg).

Auf die isolierten Gefäße ubt das Amin fast durchwegs eine kontrahierende Wirkung aus. Unter bestimmten Bedingungen laßt sich jedoch bei der Durchströmung isolierter Organe auch eine Gefaßerweiterung beobachten, die rein peripherer Natur und von der Innervation vollständig unabhangig ist. Die gefaßerweiternde Wirkung des Histamins laßt sich an künstlich durchströmten Organen der Katze stets zeigen, wenn die Durchstromungsflüssigkeit rote Blutkorperchen und eine kleine Menge Adrenalin enthalt, fehlt einer dieser Bestandteile, so ruft Histamin nur Gefaßverengerung hervor (Dale und Richards). An dem nach Lawen-Trendelenburg isolierten neuromuskularen Froschpraparat wirkt es direkt nicht ein. Ist aber das Praparat zuvor mit einem konstriktorischen Mittel (Adrenalin) behandelt worden, so zeigt sich ein deutlich dilatierender Effekt. Eine Erweiterung erfolgt auch am isolierten Portalkreislauf der Froschleber (Morita, Beresin) Am isolierten Fischherzen (Hecht) bewirkt das β-Imidazolylathylamin in einer Verdunnung von 1:10000000 eine Verstärkung des Herzschlages, in großeren Dosen eine Beschleunigung des Rhythmus. Die Kiemengefäße werden bei der künstlichen Durchblutung mit β-Imidazolylathylamin kontrahiert (Beresin).

Die Wirkung des β-Imidazolylathylamins auf die glatte Muskulatur zeigt sich namentlich am Uterus von virginellen Meerschweinchen und Katzen. Es wirkt an uberlebenden Organen noch in einer Konzentration von 1:250 000 000. Atropin beeinflußt diese Wirkung kaum. Auffallend ist, daß wahrend Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen und menschlicher Uterus durch β-Imidazolyläthylamin kontrahiert werden, der Rattenuterus eine Dilatation erfahrt (Guggenheim). Auch am Darm und Magen werden Kontraktionen ausgelost. Am überlebenden Meerschweinchendarm wirkt es noch in einer Verdunnung von 1:500 000 000. Die Wirkung auf den Darm wird durch Atropin nicht beeinflußt. An der Blase werden Kontraktionen ausgelöst, welche eine Diurese hervorrufen. Diese kann jedoch auch sekundär durch Kreislaufstorung verursacht sein. Auch der Retractor penis erhält einen erhohten Tonus, die Milz erfährt eine Verkleinerung infolge Kontraktion der Milzkapseln Der fördernde Einfluß, welchen Histamin auf die Pankreassekretion ausubt, beruht wahrscheinlich auf einer Reizung autonomer Nerven. Atropin bedingt hier eine völlige Aufhebung der Sekretionswirkung Hierdurch unterscheidet

sich das β-Imidazolylathylamin vom Sekretin, dem es sonst, was seine Blutdruckwirkung anbetrifft, nahesteht Offenbar ist diese beim Sekretin durch eine geringe Beimengung von β-Imidazolylathylamin bedingt Hier ist auch auf eine durch Histamin hervorgerufene vermehrte Sekretion der Lungenschleimhaut hinzuweisen.

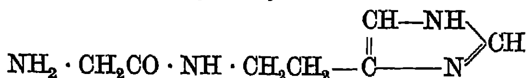
Nach intravenoser Injektion zeigt sich namentlich bei nicht anasthesierten Tieren eine Verengerung der Pupille Wahrscheinlich beruht diese Myosis auf einer zentralen Reizung. Die Wirkung auf das zentrale Nervensystem kommt bei subkutanen Injektionen in narkoseahnlichen Effekten zum Ausdruck Der gestreifte Muskel, sowie die motorischen Nerven werden nicht beeinflußt

Das Vorkommen des β-Imidazolyläthylamins im Mutterkornextrakt, sowie seine intensive Uteruswirkung hatten es nahegelegt, daß β-Imidazolylathylamin in der gynäkologischen Praxis zu verwenden Schon Kehrer hatte Versuche mit dieser Substanz unternommen, jedoch infolge der toxischen Nebenwirkungen, welche sich namentlich in der Beeinflussung der Atmung zeigten, von einer Verwendung am Krankenbett abgeraten Spaterhin hatten die Versuche von Führer und anderen auf gewisse Ähnlichkeiten, welche in der Wirkung des β-Imidazolyläthylamins und der Hypophysenextrakte bestehen, hingewiesen Die Ähnlichkeit ist jedoch nur eine außerliche. Vor allem bestehen große Unterschiede in der Giftigkeit der beiden Praparate, indem die Hypophysenextrakte auch in großen Dosen ohne Schädigung injiziert werden können Die toxischen Wirkungen sollen erheblich herabgemindert werden, wenn man das β-Imidazolylathylamin mit dem ebenfalls als Uterustonikum empfohlenen p-Oxyphenyläthylamin mengt Das in den Handel gebrachte Tenosin (Bayer) ist von verschiedenen Seiten (Zimmermann, Jager, Krosz) klinisch gepruft und als Sekaleersatz brauchbar befunden worden, wiewohl gewisse schadliche Nebenwirkungen mit diesem Präparat nicht ausgeschlossen erscheinen (Koch, Cloëtta und Anderes).

Die zweigliedrige Seitenkette, die im β-Imidazolyläthylamin vorhanden ist, stellt vom pharmakologischen Gesichtspunkte aus ein Optimum dar. Verkurzung oder Verlängerung der Seitenkette, wie sie beim Imidazolylmethylamin $HC\langle{}^{NH-CH}_{N-C-CH_2NH_2}$

und **Imidazolylbutylamin** $HC\begin{cases} NH-CH \\ \quad\quad\ \ \| \\ N---C-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2 \end{cases}$

vorliegen, bedingen eine erhebliche Abschwächung der physiologischen Wirksamkeit (Pyman, Windaus und Opitz). Ersetzt man die Aminogruppe in der Seitenkette durch eine Hydroxylgruppe (Imidazolyläthylalkohol $HC\begin{cases} NH-CH \\ \quad\quad\ \ \| \\ N---C-CH_2CH_2OH \end{cases}$), so resultiert eine pharmakologisch fast unwirksame Substanz. Auch die Acylierung der Aminogruppe setzt die Wirksamkeit bedeutend herab. Glycylimidazolyläthylamin

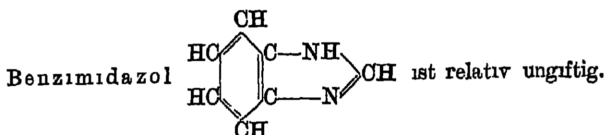


$$NH_2 \cdot CH_2CO \cdot NH \cdot CH_2CH_2-C\begin{cases} CH-NH \\ \| \qquad\quad\ \ \rangle CH \\ C-----N \end{cases}$$

ist etwa 100mal weniger wirksam als Imidazolyläthylamin (Guggenheim).

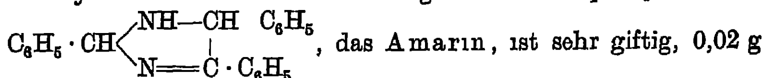
Das **Imidazol** $HC\begin{cases} NH-CH \\ \quad\quad\ \ \| \\ N---CH \end{cases}$ selbst besitzt eine, wenn auch nicht so hervorragende Wirksamkeit wie das Histamin (Auvermann).

Am Kaninchen bewirkt es nach subkutaner Verabreichung von relativ hohen Dosen (0,25 g) nur unbedeutende und rasch vorübergehende Symptome. An der Katze rufen dagegen entsprechende Dosen eine deutliche Temperatursenkung hervor. Intravenöse Injektionen bewirkten bei kleinen Dosen eine leichte Steigerung des Blutdruckes ohne Änderung der Pulsfrequenz. Nach größeren Dosen, mehr als 0,05, sinkt die Pulsfrequenz sehr stark, trotzdem bleibt aber der Blutdruck auf gleicher Höhe oder steigt sogar noch etwas an. Die Drucksteigerung ist demnach peripherer Natur und beruht nicht auf einer Beeinflussung des Herzens. Dieses wird im Gegenteil durch höhere Dosen ungünstig beeinflußt. Am isolierten Froschherzen zeigen 0,1% erst eine Verminderung der Amplitude, dann eine Herabsetzung der Frequenz. Am Läwen-Trendelenburgschen Froschgefäßpräparat bewirkte eine kleine Dosis (1 mg) eine unwesentliche Erweiterung, eine größere (2 mg) eine deutliche Kontraktion. Der isolierte, wie auch der puerperale Meerschweinchenuterus reagierten auf relativ kleine Dosen von Imidazol mit starker Kontraktion. Beim Menschen bleiben jedoch intramuskuläre und intravenöse Injektionen von 0,1 und 0,25 g ohne sichtbare Wirkung auf den puerperalen Uterus. Der überlebende Kaninchendarm wird bei einer Konzentration von etwa 1:10000 stark kontrahiert. Die Pupille des Katzenauges wird durch Instillation von 5%iger Imidazollösung nicht verändert.

Benzimidazol  ist relativ ungiftig.

Mehrfache Dosen von 0,25 g werden gut vertragen Außer einer geringen Narkose traten keine Wirkungen hervor Blutdruck und Atmung bleiben unbeeinflußt. Am isolierten Froschherzen verminderte selbst eine 2,5%ige Benzimidazollösung nur die Frequenz für einige Zeit, dann erfolgte ohne Ausspülung spontane Erholung. Die Froschgefäße werden nicht kontrahiert. Der überlebende Kaninchendarm und der Meerschweinchenuterus zeigen eine ausgesprochene Lähmung. Das enukleierte Froschauge ließ eine deutliche Mydriasis erkennen.

Methylbenzimidazol wirkt ähnlich wie das Benzimidazol, nur ist die Wirkung am isolierten Froschherzen etwas stärker. Phenylbenzimidazol war wirkungslos Das Triphenylimidazol

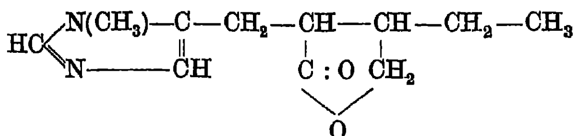

, das Amarin, ist sehr giftig, 0,02 g

bewirken sofort Zirkulationslähmung Auf den Darm wirkt es erschlaffend Das Lophin $C_6H_5 \cdot C\langle{}^{NH-C-C_6H_5}_{N=C-C_6H_5}$ dagegen ist unwirksam, wahrscheinlich infolge seiner geringen Löslichkeit.

Einige Halogensubstitutionsprodukte des 4(5)-Methylimidazols — 4-Monojod-5-methylimidazol, 5 4-Dijod-2-Methylimidazol, 5 4 2-Trijodimidazol, N-5 4.2-Tetrajodimidazol und 5 4 2-Tribromimidazol — sind von Gundermann pharmakologisch geprüft worden. Die Untersuchungen bestanden im wesentlichen in Feststellung der letalen Dosis bezw der Giftigkeit bei gleichzeitiger Kontrolle der Pulszahl und der Atemfrequenz

Die Substanzen wurden oral oder subkutan gegeben. 0,2 g 5 4.2-Tribromimidazol per os töteten einen 6½ kg schweren Hund in 2 Stunden, 4-Monojod-5-methylimidazol tötet in Dosen von 0,3 g per os, 5 4-Dijod-2-methylimidazol in Dosen von 0,4 g, 5 4 2-Trijodimidazol in Dosen von 0,6 g Von letzterem werden 0,5 g täglich mehrere Tage anscheinend ohne Schädigung vertragen Beim 2 3 4 5-Tetrajodimidazol war keine Wirkung festzustellen, was wahrscheinlich auf ungünstige Resorptionsverhältnisse zurückzuführen ist

Zu den 1-Methylimidazolverbindungen gehört auch das Pilocarpin, das als 1-Methylimidazol-Oxyfettsäurelacton



anzusprechen ist. Pilocarpin ist pharmakologisch in eingehender Weise untersucht worden. Im Vordergrund steht seine fördernde Wirkung auf die autonomen Nerven. Es verhält sich in dieser Hinsicht den Substanzen der Muscaringruppe völlig analog Maßgebend scheint für diese Wirkung vor allem die acylierte Oxygruppe zu sein Während bei den Substanzen der Cholinmuscaringruppe der Acylrest nur durch die Anhydridbindung in das Alkanolamin eingeführt ist, befindet sich beim Pilocarpin, die das alkoholische Hydroxyl acylierende Gruppe im Molekül selbst. In gleicher Weise aber, wie bei den Acylcholinen, wo die Abspaltung der Acylgruppe eine Inaktivierung herbeiführt, bedingt die Aufspaltung des Lactonringes beim Pilocarpin eine Inaktivierung desselben. Die Pilocarpoesäure ist völlig inaktiv.

Histidin und Carnosin.

Über die Verbreitung des Histidins in pflanzlichen und tierischen Eiweißarten orientieren nachstehende Zusammenstellungen.

a) Pflanzliche Proteine.

Eiweißkörper	Gewichtsprozent	Autor
Mucedin	0,43	Kossel und Kutscher
Hordein aus Gerste	0,5	Kleinschmitt
Kiefernsameneiweiß	0,62	Schulze u. Winterstein
Konglutin aus Samen v. Lupinus	0,65	Schulze u. Winterstein
Tannensameneiweiß	0,7	Schulze u. Winterstein
Kürbissameneiweiß	0,77	Schulze u. Winterstein
Eiweiß von Seekiefernsamen	0,78	Schulze u. Winterstein
Zein aus Mais	0,81	Kossel und Kutscher
Legumin	1,1	Schulze u. Winterstein
Gluteincasein	1,16	Kossel und Kutscher
Gliadin	1,20	Kossel und Kutscher
Glutenfibrin	1,53	Kossel und Kutscher
Conarachin aus Arachis Hypogaea	1,83	Johns und Jones
Gliadin	1,84 ± 0,35	Osborne u van Slyke

Eiweißkörper	Gewichts-prozent	Autor
Arachin aus Arachis Hypogaea	1,88	Johns und Jones
Fichtensameneiweiß	2,0	Schulze u Winterstein
Edestin aus Hanfsamen	2,1—2,7	Kossel und Patten, Lautenschlager
Kartoffeleiweiß	2,3	Sjollema und Rinkes
Polleneiweiß von Ambrosia	2,41	Koessler
Oryzonin	3,32	Osborne u. van Slyke

b) Tierische Proteine

Eiweißkörper	Gewichts-prozent	Autor
Protamin aus dem Sperma des Lachses, Salmin	0	Kossel und Kutscher
Protamin, des Herings, Clupein	0	Kossel und Kutscher
Protamin, des Seehasen, Cyclopterin	0	Kossel und Kutscher
Protamin, der Makrele, Skombrin	0	Kossel und Kutscher
Protamin, des Karpfens, α-Cyprinin	0	Kossel und Dakin
Protamin, des Karpfens, β-Cyprinin	0	Kossel und Dakin
Salmin	0	Kossel und Kutscher
Vitellin	Spuren	Levene und Alsberg
Glutin	0,4—0,6	Hart, Lautenschlager
Verdauliches Eiweiß aus Pankreas	0,41	Kutscher
Heteroalbumose aus Syntonin	1,12	Hart
Histon aus Thymus	1,21—1,5, 2,0—2,5	Kossel und Kutscher, Lautenschlager, Lawrow
Deuteroalbumose	1,5	Haslam
Lactalbumin	2,06 ± 0,54	Osborne und van Slyke
Heteroalbumose aus Witte-Pepton	2,2	Haslam
Histon aus dem Sperma von Gadus morrhua	2,34	Kossel und Kutscher, Lautenschläger
Kasein	2,6, 3,4—3,8	Hart, Lautenschlager
Syntonin aus Muskelfleisch	2,66	Hart
Histon aus dem Sperma von Lhota vulgaris	2,85	Ehrström

Eiweißkörper	Gewichtsprozent	Autor
Protalbumose (aus Syntonin)	3,35	Hart
Protein aus Kaninchenmuskel	5,2—5,8	Lautenschläger
Oyxhämoglobin des Pferdeblutes	10,96	Abderhalden, Lautenschläger
Protamin, des Störs, Sturin	12,9	Kossel und Kutscher

Ferner wurde Histidin nachgewiesen: im Eiereiweiß (Hedin), im krystallisierten Eieralbumin (Hedin), im Albumin aus Eigelb (Hedin), in Fibrin (Kutscher, Goitner und Wuertz), in Gorgonin, in Jodkeratin aus Korallen (Henze), in Fibroin aus Seide (Fischer und Skita), im verdaulichen Eiweiß der Mitteldarmdrüse von Octopus (Cohnheim), in Thyreoglobulin (Koch), in Echinodermen, Sperma (Kossel und Edlbacher), im Protamin der Makrele, dem Scombrin (Kurajeff), in Schließmuskeln von Mytilus edulis (Jansen), im Eiweiß von Azotobacter Croococcus (Omelianski und Sieber), 0,485% im Diphtheriebazilleneiweiß (Tamura), 0,090% im Mycobacter lacticola (Tamura), 0,41% in Wasserbakterien (Tamura), 0,51% im Eiweiß der Tuberkelbazillen (Tamura) und 1,98% im Eiweiß der Hefe (Schröder) Als Produkt autolytischer oder bakterieller Eiweißzersetzung fand es sich im Autolysat von Pankreas und Hefe (Kutscher und Lohmann), im Käse (Winterstein und Thony), im Mutterkorn (Fränkel und Rainer), in Kulturen des Bac proteus auf Casein (Taylor), unter den Extraktivstoffen des Fischfleisches (Suzuki, Yoshimura und Irie), in Topinambur und Schwarzwurzeln (Schulze) und unter den Extraktivstoffen von Keimpflanzen (Schulze) Im karzinomatosen Gewebe ist der Histidin-, wie der Lysin- und Argininigehalt (vgl. S. 145) des Eiweißes stark erhöht (Kocher, Drumond), im Lebereiweiß phosphorvergifteter Hunde vermindert (Kossel) Unter den Extraktivstoffen der Leber bei gelber Atrophie ließ sich kein Histidin nachweisen (Taylor).

Sehr bemerkenswert ist das Vorkommen eines Histidindipeptids im Muskelextrakt. Dieses, von Gulewitsch Carnosin, von Kutscher Ignotin genannte Produkt enthält außer Histidin noch β-Alanin. (Näheres vgl S. 205.)

Engeland konnte das Vorkommen von Histidin im Harn feststellen. Er fand diese Aminosäure namentlich im Harn von

Pflanzenfressern. Daneben vermochte er die Pikrolonate zweier weiterer Imidazolderivate zu isolieren, von denen er das eine als Imidazolaminoessigsäure, das niedrigere Homologe des Histidins, das andere als ein höheres Histidinhomologes ansprach. Die Diazoreaktion des Harns führt er zum Teil auf das Vorkommen dieser Imidazolderivate zurück.

Der Tierkörper wird die von ihm zum Aufbau seiner Eiweißkörper benötigten Histidinmengen zum großen Teil dem mit der Nahrung zugeführten pflanzlichen und tierischen Proteinen entnehmen. Daß er aber ebenfalls wie die Pflanzen den Imidazolkern selber zu synthetisieren vermag, ist keineswegs ausgeschlossen. Es stehen ihm dazu verschiedene Wege und verschiedenes Baumaterial zur Verfügung, sei es die Umwandlung von Kohlenhydraten, im Sinne der Imidazolsynthese von Windaus und Knoop (vgl. S. 185), sei es die Reduktion von Hydantoinen oder Glykocyamidinen. Ebensowenig wie die Tierchemie hat aber die Phytochemie bisher Anhaltspunkte ergeben, in welchen Bahnen eine solche Biosynthese des Imidazolkerns tatsächlich verläuft. Auch die chemische Synthese hat erst in letzter Zeit den Weg zum Aufbau des Histidins gefunden (Pyman).

Zur Darstellung des Histidins geht man von einem histidinreichen Eiweiß, am besten dem Hämoglobin, aus. Man kann dabei praktischerweise statt reines Hämoglobin Rinder- oder Pferdeblut verwenden. Aus dem mit Salz- oder Schwefelsäure hydrolysierten Blut wird das Histidin in schwach alkalischer Lösung als schwer lösliches Quecksilberdoppelsalz abgetrennt. Bei dessen Zerlegung mit Schwefelwasserstoff erhält man in reichlicher Menge Histidinmonochlorhydrat (Fränkel, Knoop).

Selbstverständlich läßt sich auch das Verfahren von Kossel und Kutscher — Ausfällung mit Phosphorwolframsäure und Fraktionierung des Niederschlages mit barytalkalischer Silbernitratlösung (vgl. S. 176) — verwenden. Der Kostspieligkeit und Umständlichkeit halber wird man aber für präparative Zwecke hiervon absehen. Die Fällung mit Silbernitrat + Baryt kann jedoch zur Aufarbeitung der manchmal sehr schlecht krystallisierenden Mutterlaugen Verwendung finden. Zur Abscheidung des Histidins aus den schwer krystallisierenden Mutterlaugen, in welchen es u. a. mit Asparaginsäure verunreinigt ist, verwendet man mit Vorteil die von Kossel und Platten vorgeschlagene Fällung mit Quecksilbersulfat in 2½—5%iger schwefelsaurer Lösung.

Das in der Natur vorkommende Histidin ist in freiem Zustande linksdrehend, als Salz rechtsdrehend. Durch Zusatz von

Salzsaure wird die Drehung des Monochlorids und Dichlorids erhoht (**Kossel** und **Kutscher**) $[\alpha]_D^{20}$ des freien l-Histidins (0,2928 g in 8,3620 g Losung) = — 39,44°. Durch Erhitzen mit Alkalien, speziell mit Barytlosung, laßt sich das Histidin racemisieren (**Abderhalden** und **Weil**) Auch beim Kochen mit Bleioxyd erfolgt starke Racemisierung, ebenso beim Erhitzen des Histidins mit konzentrierter Salzsaure auf 240° (**Ewins** und **Pyman**). Das durch Synthese oder Racemisierung gewonnene d.l-Histidin kann mittels der weinsauren Salze in seine beiden optisch aktiven Komponenten zerlegt werden (**Pyman**, **Abderhalden** und **Weil**) Die Gewinnung von d-Histidin gelingt auch durch Züchtung von Hefe auf d l-Histidin, wobei nur die l-Komponente abgebaut wird (**F. Ehrlich**).

Das d.l-Histidin bildet aus heißem Wasser viereckige Prismen mit quadratischer Grundfläche Es farbt sich bei raschem Erhitzen zwischen 255—260° und zersetzt sich bei 279—280°. Es schmeckt schwach süßlich In kaltem Wasser ist es wenig löslich; löst sich in heißem Wasser etwa im Verhältnis 1:20; es ist unlöslich in Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform. Das l-Histidin bildet monokline, sechseckige Tafeln aus Wasser, die sich bei 287—288° zersetzen.

Trotzdem das Histidin den charakteristischen Imidazolkern trägt, ist es kaum gelungen, seinen Kreislauf näher zu verfolgen. Daß es im Tierkörper nach oraler Verabreichung resorbiert und nach Bedarf als Baustein in die Eiweißkomplexe des Organismus eingefügt wird, ist naheliegend. Die Verkettung im Eiweißmolekül erfolgt mittels der α-Aminogruppe. Die Imidazolgruppe ist frei und bedingt mit der freien ε-Aminogruppe des Lysins und der Guanidogruppe des Arginins die basischen Eigenschaften der Proteine Auch das Formolbindungsvermögen des Eiweißes ist zum Teil auf die Imidazolgruppe zuruckzuführen (**Kossel** und **Edlbacher**). Auf eine frei liegende Imidazolgruppe deutet der positive Ausfall der **Pauly**schen Diazoreaktion und das Jodbindungsvermogen histidinhaltiger Proteine, welches — falls andere jodbindende Komplexe (Tyrosin, Tryptophan) abwesend sind — der Menge des anwesenden Histidins entspricht (**Pauly**) Benzoyliert man histidinhaltige Proteine nach **Schotten** und **Baumann**, so wird der Imidazolkern aufgespalten und die Reaktion mit diazotierter Sulfanilsäure wird negativ. Auf die evtl. Beziehungen des Histidins zu den Purinen ist bereits hingewiesen worden.

Während die bakterielle enterale Entstehung von Imidazolyläthylamin aus Histidin bewiesen ist (vgl S 186), kann die Ansicht, daß Produkte innerer Sekretion, speziell das Hypophysenprinzip, derartige, dem Histidin entstammende Imidazolderivate enthalten, nur als Hypothese gelten. Werden größere Mengen von Histidin subkutan verabreicht, so wird offenbar die Hauptmenge verbrannt, und zwar unter Aufspaltung des Imidazolrings. Nach Verfütterung von 10 g und nach intravenöser Infusion von 5 g Monochlorhydrat ließ sich auch am Hungerhund keine Zunahme der Harnsäure (Purin) und der Allantoinwerte des Harns beobachten (Abderhalden, Einbeck und Schmidt), hingegen trat eine Zunahme der Harnstoffbildung und nach intravenöser Eingabe positive Diazoreaktion des Harnes auf Im Organismus des Pflanzenfressers erfolgt die Aufspaltung des Imidazolringes mit etwas größerer Schwierigkeit. Nach subkutaner Verabreichung von Histidin an Kaninchen ist die Diazoreaktion des Harns bedeutend verstärkt, zum Teil durch unverändertes Histidin, vielleicht auch durch dessen unvollständig verbrannte Abbauprodukte (Engeland) Bei der künstlichen Durchblutung der Hundeleber konnte nach Zugabe von Histidin zur Durchströmungsflüssigkeit eine Erhöhung der Acetessigsäurebildung (bis 60 % der in den Kontrollversuchen erhaltenen Werte) beobachtet werden (Dakin und Watermann) Es wird vermutet, daß hierbei der Abbau über Imidazolbrenztraubensäure und Imidazolessigsäure erfolgt. Letztere würde dann unter Aufspaltung des Imidazolringes die Bildung von Acetessigsäure veranlassen.

Imidazol selbst wird nach subkutaner und oraler Verabreichung im Organismus des Kaninchens und des Menschen nicht vollständig verbrannt. Gegen 25 % lassen sich im Harne noch nachweisen. Eine Zunahme der Oxalsäureausscheidung, herrührend von einer Oxydation des Imidazolkerns, ließ sich nicht feststellen Benzimidazol scheint dagegen vollständig verbrannt zu werden (Auvermann)

Beim bakteriellen Abbau des Histidins entsteht außer Imidazolyläthylamin, Imidazolylessigsäure und Imidazolylpropionsäure (Ackermann, vgl auch Knoop und Windaus). Doch wird auch hier ein Teil der Aminosäure auf unbekanntem Wege weiter oxydiert

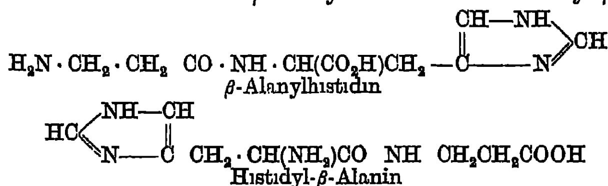
Ein nur in vereinzelten Fällen aufgefundenes Stoffwechselprodukt des Histidins ist die Urocaninsäure (Imidazolyl-

acrylsäure) $HC\langle\begin{smallmatrix}NH-CH\\ \| \\ N-C\,CH=CH\cdot CO_2H\end{smallmatrix}$ Diese Säure wurde von Jaffé in beträchtlicher Menge im Harn eines mit Nitrotoluol vergifteten Hundes vorgefunden. Sie ist jedoch kein normales Stoffwechselprodukt und konnte seither nur noch von Siegfried aus dem Harn eines mit tellursaurem Natron vergifteten Hundes isoliert werden. Diese Vergiftung scheint aber zum Auftreten der Urocaninsäure in keiner Beziehung zu stehen, ebensowenig wie die Nitrotoluolvergiftung des Jafféschen Versuchstieres. Außerdem ist es bisher nur Hunter gelungen, die biologische Entstehung der Imidazolacrylsäure bei langdauernder tryptischer Verdauung von Casein nachzuweisen. Auch hier ist es bei einer einzigen Beobachtung geblieben. Eine Synthese der Urocaninsäure ist bis jetzt noch nicht durchgeführt worden (vgl. Barger und Dakin). Hingegen gelangten Barger und Ewins vom Ergothionein

$$HS\cdot C\langle\begin{smallmatrix}NH-CH\\ \| \\ N-C-CH_2\cdot CH\cdot CO\cdot O\\ \qquad (CH_3)_3N-\!\!-\!\!-\!\!\rfloor\end{smallmatrix}$$

, eines betainartigen Derivates des Histidins (vgl. S. 221) zu einem mit der Urocaninsäure identischen Produkt.

Carnosin. Das im Fleischextrakt enthaltene Carnosin besitzt die Zusammensetzung $C_9H_{14}N_4O_3$. Bei der Barythydrolyse liefert es β-Alanin und Histidin (Gulewitsch). Die Verkettung dieser beiden Aminosäuren ist in zweifacher Weise möglich, indem entweder das Histidin oder das β-Alanin als Acylrest auftreten kann, d. h. Carnosin ist entweder β-Alanylhistidin oder Histidyl-β-Alanin



Da Carnosin sich beim Benzoylieren nach Schotten-Baumann ähnlich verhält wie Histidin, d. h. seinen Imidazolring intakt läßt, so ist das Vorhandensein eines unbesetzten Histidincarboxyls anzunehmen und die Annahme, daß der Alanylrest die Acylfunktion besitzt, gerechtfertigt. Doch ist es nicht ausgeschlossen, daß auch im Histidinalanin der Imidazolrest des Histidins durch

die Carboxylgruppe des β-Alanins gegen den Angriff des Benzoylchlorids geschützt wird (Kossel und Edlbacher). Eine Entscheidung zwischen den beiden möglichen Formen ist kürzlich von Baumann und Ingwaldsen getroffen worden Sie erhielten bei der Spaltung von Carnosin, das sie mit salpetriger Säure vorbehandelt hatten, 70% Histidin. Die Amidogruppe des Histidins war also bei der Einwirkung der salpetrigen Säure intakt geblieben, offenbar weil sie nicht freilag, sondern durch den β-Alanylrest besetzt war. Eine Bestätigung dieser Vermutung ergab sich durch die Synthese des Carnosins, welche sich dadurch ausführen ließ, daß Histidin mit Jodpropionylchlorid gekuppelt und das entstandene β-Jodpropionylhistidin amidiert wurde.

Carnosin ist in den Muskelextrakten verschiedener Saugetiere aufgefunden worden: im Schaffleisch 0,096% (Smorodinzew), im Kalbfleisch 0,17% (Skworzow, Dietrich), im Ochsenfleisch 0,264% (Smorodinzew), im Pferdefleisch 0,182% (Smorodinzew), im Leberextrakt ist es nicht enthalten (Smorodinzew), auch nicht im Extrakt von Ochsennieren (Bebeschin) Hingegen findet es sich unter den Extraktivstoffen des Fischfleisches, und zwar im trockenen Bonitofleisch zu 0,036%, im Aalfleisch 0,067% (Suzuki, Yoshimura und Irie). Nach den colorimetrischen Bestimmungen von v. Fürth und Hryntschak beträgt der Gehalt etwa 0,3% des frischen Fleisches. Das ziemlich reichliche Vorkommen von Carnosin unter den Extraktivstoffen karzinomatoser Gewebe ist auf die Einschmelzung von Körpereiweiß zurückzuführen (Drummond)

Zur Isolierung des Carnosins kann man das Kosselsche Verfahren anwenden, indem man die mit Phosphorwolframsäure ausgefällten Basen mittels Silbernitrat in saurer Losung von den Alloxurbasen befreit und hierauf mit Baryt + Silbernitrat die Silberverbindung des Carnosins zur Abscheidung bringt (Gulewitsch) Diese liefert nach der Zersetzung mit H_2S und Entfernung des Baryts mit CO_2 das Carnosin, welches als Nitrat isoliert werden kann. Im Gegensatz zu anderen Fleischbasen (Methylguanidin, Carnitin, Kreatin und Kreatinin) fallt Carnosin auch mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Losung. Darauf grundet sich ein einfaches Verfahren, zu dessen Isolierung aus Fleischextrakten, welches die Fällungen mit Phosphorwolframsaure umgeht (Dietrich).

Das freie Carnosin ist sehr leicht loslich in Wasser. Es scheidet sich aus der wäßrigen Losung auf Zusatz von Alkohol ab, mikroskopische, flache Nädelchen Schmelzpunkt 241—245° unter Zersetzung. Die spezifische Drehung einer 13,004%igen Lösung betragt +25,0° (Gulewitsch).

Das Carnosin ist in subkutanen Dosen von 0,02 g am Frosch, 0,02 g an der Maus, 0,3 g am Kaninchen ohne Wirkung (Kutscher und Lohmann) Durch Extrakte von Hunde-Leber und -Muskeln wird das Carnosin nicht gespalten (Baumann und Ingwaldsen)

Bestimmung und Nachweis von Imidazolderivaten.

Um die Imidazolderivate aus dem mit Phosphorwolframsäure fällbaren Basengemisch zu isolieren, kann man entweder die Schwerloslichkeit der Quecksilber- oder der Silberverbindung benützen Die Methoden sind namentlich für das Histidin ausgearbeitet worden.

Die Silberverbindungen der Histidingruppe fallen mit barytalkalischer Silbernitratlosung schon bei einer geringeren Alkalinität als die Silberverbindungen der Guanidingruppe. Auf diesem Umstand beruht die Trennung dieser beiden Gruppen, die schon früher (S. 176) besprochen worden ist.

Auf die Fallbarkeit der Quecksilberverbindung in neutraler oder schwach alkalischer Losung beruht die S. 202 beschriebene Darstellung des Histidins aus den Eiweißhydrolysaten Eine unvollständige Fällung wird mit dem Engelandschen Reagens — Quecksilberchlorid + Natriumacetat — erzielt. Nach der Zerlegung dieser Quecksilberfallungen erhalt man das Histidin als Monochlorhydrat.

Das l-Histidinmonochlorhydrat krystallisiert aus Wasser und verdünnter Salzsaure in rhombischen durchsichtigen Tafeln mit 1 Molekul Krystallwasser, welches erst bei 140° weggeht. Lost man das Monochlorhydrat in warmer konzentrierter Salzsäure, so krystallisiert beim Erkalten das Dichlorhydrat aus Es enthält kein Krystallwasser und schmilzt bei 231—233° unter Zersetzung (Kossel und Kutscher, Bauer), bei 245° nach Abderhalden und Einbeck

Die wenig selektive Fallungswirkung des Quecksilberchlorids wird aber in dem Quecksilberniederschlag noch andere basische Substanzen bringen, so daß aus einem komplizierteren Gemisch von basischen Produkten, selbst wenn der Quecksilberfällung eine Phosphorwolframsaurefällung vorausgegangen ist, nicht nur Histidin gefällt wird. Dessen Krystallisation wird durch diese Beimengungen oft verhindert. Zur Abtrennung des Histidins aus den Mutterlaugen kann seine Eigenschaft mit Quecksilbersulfat in schwefelsaurer Lösung auszufallen (Kossel und Platten) herbei-

gezogen werden. Auch die Darstellung der schwer löslichen Pikrolonate führt zum Ziele

Das Histidindipikrolonat $C_6H_9N_3O_2 \cdot 2C_{10}H_8N_4O_5$ bildet hellgelbe, konzentrisch gruppierte Nadeln, löslich in heißem Wasser Schmelzpunkt bei 225° (Abderhalden und Einbeck).

Das Histidinmonopikrolonat $C_6H_9N_3O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ bildet gelbe mikroskopische Nadeln aus Wasser, Schmelzpunkt 232° Es löst sich in kaltem Wasser 1.300 und in heißem Wasser 1·80 (Steudel, Brigl).

Das Pikrolonat der Imidazolaminoessigsäure $C_5H_7N_3O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ ist heller als das des Histidins und bildet kürzere Nädelchen Zersetzt sich, ohne zu schmelzen, bei 244° (Engeland).

Die Isolierung des Carnosins aus den Muskelextrakten erfolgt entweder nach dem Gange der Kossel- und Kutscherschen Methode über die Phosphorwolframsäurefällung mit barytalkalischer Silbernitratlösung, oder man ersetzt die Phosphorwolframsäurefällung durch eine Fällung mit Quecksilbersulfat in 5%iger Schwefelsäure (vgl S 206). Charakteristisch ist außer der S 206 beschriebenen freien Base das

Carnosinnitrat $C_9H_{14}N_4O_3 \cdot HNO_3$, strahlig, krystallinische Masse oder sternförmige Drusen, in Wasser sehr leicht löslich. Schmelzpunkt 212° bis 213° In wäßriger Lösung ist es rechtsdrehend $[\alpha]_D^{20} = +22{,}3°$ (Gulewitsch)

Zur Isolierung des Imidazolyläthylamins kann man oft ohne vorhergehende Fällungen mit Phosphorwolframsäure oder Silbernitrat + Baryt oder Quecksilbersalzen direkt das schwer lösliche Pikrat herstellen.

Das Monopikrat $C_5H_9N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ bildet Nadeln aus Wasser Schmelzpunkt 233—234°.

Das Dipikrat $C_5H_9N_3 \cdot 2C_6H_3O_7N_3$ bildet tiefgelbe, rhombische Prismen aus Wasser Schmelzpunkt 239° unter Zersetzung, ziemlich wenig löslich in heißem Wasser

Das Dipikrolonat $C_5H_9N_3 \cdot 2C_{10}H_8N_4O_5$ krystallisiert in gelben, büschelförmig angeordneten Nadeln aus siedendem Wasser. Schmelzpunkt 266° unter Zersetzung. Nach Ewins und Pyman schmilzt das aus Alkohol krystallisierende Pikrolonat bei 262—264°.

Zum biologischen Nachweis des Imidazolyläthylamins eignet sich seine tonussteigernde Wirkung auf die glatte Muskulatur überlebender Organe, speziell des Uterus und des Meerschweinchendünndarms (Guggenheim und Löffler) Es läßt sich mit diesen Testobjekten noch in einer Verdünnung von 1:200000000 deutlich nachweisen. Die kontraktionsfördernden Eigenschaften werden durch Einwirkung von Alkalien nicht vernichtet (Unterschied von Acetylcholin)

Zum qualitativen Nachweis von Imidazolderivaten verwendet man vor allem die Paulysche Diazoreaktion, welche darauf beruht, daß Imidazolderivate mit einer alkalischen Losung diazotierter Sulfanilsäure eine kirschrote Farbe geben Diese Reaktion tritt mit Histidin noch in einer Verdünnung von 1:100 000 auf (Inouje) Da auch Tyrosin unter den gleichen Bedingungen einen braunroten Farbstoff liefert, ist es notig, bei gleichzeitiger Anwesenheit dieser Aminosaure ein Differenzierungsverfahren auszuüben. Friedmann und Gutmann erstrebten dies auf Grund der Verschiedenartigkeit der beiden Farbstoffe Filtrierpapier farbt sich mit dem Histidinfarbstoff in alkalischer Losung orangerot, in saurer citronengelb, mit der Azoverbindung des Tyrosins rotbraun in alkalischer Lösung, gelbbraun in saurer. Ein eindeutigeres Resultat läßt sich nach dem Verfahren von Inouje erhalten, welcher Tyrosin nach Schotten und Baumann in Benzoyltyrosin überfuhrt, in welchem Zustand es mit der Diazolösung keinen Farbstoff mehr bildet, während das gleichfalls entstandene Benzoylhistidin in unveränderter Weise mit der Diazobenzolsulfosäure reagiert.

Da das an der Carboxylgruppe besetzte Histidin durch Benzolsulfochlorid in alkalischer Lösung aufgespalten wird, ist das Differenzierungsverfahren von Inouje bei solchen Histidinderivaten nicht anwendbar, bei welchen die Carboxylgruppe besetzt ist. Dies ist bei allen Eiweißkörpern der Fall. Um auch in diesem Falle Histidin neben Tyrosin nachweisen zu können, reduzierte Totani die gebildeten Azofarbstoffe mit Zinkstaub und Salzsaure Macht man die reduzierten Lösungen mit Ammoniak alkalisch, so wird die histidinhaltige Lösung goldgelb, die tyrosinhaltige rosa. Die goldgelbe Farbe tritt noch auf in einer Verdunnung von 1:100000, sie ist spezifisch für Histidin, deutlich aber nur in einer Verdünnung von 1:20 000 Die Rosafarbe des Tyrosins ist nicht spezifisch, sie wird mit H_2O_2 zerstört, während die goldgelbe Farbe des Histidins diesem Reagens gegenüber bestandig ist

Weiß und Ssobolew haben die Paulysche Diazoreaktion zu einem quantitativen Bestimmungsverfahren ausgearbeitet.

Zur Ausfuhrung muß zunächst Histidin nach dem von Kossel und Kutscher angegebenen Verfahren tunlichst isoliert werden. Als Reagens dient ein frisch bereitetes Gemenge einer salzsauren, 1%igen Sulfanilsäurelosung mit ½%iger Natriumnitritlosung (1:2). 1½ ccm davon werden

mit 10 ccm der zu prüfenden, entsprechend verdünnten Flüssigkeit gemengt, dann 3 ccm 10%ige Na_2CO_3-Lösung hinzugefügt. Die entstehende Rotfärbung wird mit einer analog behandelten Standardlösung von salzsaurem Histidin 1:10 000 (1,5 ccm Reagens + 10 ccm Histidinlösung + 3 ccm Na_2CO_3-Lösung) colorimetrisch verglichen, indem derjenige Verdünnungsgrad ermittelt wird, bei dem Probe und Testflüssigkeit die gleiche Farbintensität aufweisen.

Lautenschläger hat in neuester Zeit drei Verfahren zur titrimetrischen Bestimmung von freiem und intraprotein gebundenem Histidin ausgearbeitet, die auch auf andere Imidazolderivate anwendbar sind. Ihr Prinzip soll nachstehend kurz beschrieben werden.

1 Das Silberverfahren: Es beruht darauf, daß man zu der neutralen Lösung, deren Histidingehalt bestimmt werden soll, Silbernitratlösung von bekanntem Gehalt aus einer Burette hinzutropfen läßt, bis eine Tupfelprobe mit einer sodaalkalischen Lösung von p-Diazobenzolsulfosäure keine Rotfärbung mehr ergibt Da nur die freie Base mit Diazokörpern unter Bildung von Farbstoffen reagiert, während die Silbersalze keine Farbenreaktionen geben, so kann der Endpunkt der Titration an dem Ausbleiben der Rotfärbung erkannt werden, je 1 Molekül Imidazol entspricht 1 Atom Ag, 1 Molekül Histidin 2 Atomen Ag, 1 Molekül Histidinmethylester 3 Atomen Ag Bei Gegenwart von anderen Aminosäuren — Glykokoll, Alanin, Arginin — ist die Methode nicht anwendbar, da sich diese ebenfalls mit Ag-Nitrat umsetzen; hingegen können auch andere mit Diazolösung kuppelnde Imidazolverbindungen wie Guanin, Theophyllin, Adenin, ziemlich genau titriert werden. Die Titration erfolgt mit $^1/_{10}$ -n. oder mit $^1/_{100}$-n Ag.-Lösung, entweder analog dem Mohrschen Verfahren direkt, oder nach Volhardt.

2 Titration mit Diazolösungen. Sie beruht auf der Fähigkeit der Imidazolverbindungen mit Diazolösungen unter Bildung von Azofarbstoffen zu kuppeln. Man fügt eine Lösung von p-Diazobenzolsulfosäure zu der zu bestimmenden Lösung der Imidazolverbindungen und ermittelt durch Tüpfelproben den Moment, wo sich überschüssige Diazolösung vorfindet Die Tüpfelproben werden mit technischem K-Salz (1: 8· 4: 6-amidonaphtholdisulfosaures Natrium) oder H-Salz (1:8:3:6-amidonaphtholdisulfosaures Natrium) ausgeführt, welche mit p-Diazobenzolsulfosäure einen bedeutend dunkleren (tiefvioletten) Farbstoff liefern als die Imidazolverbindungen. Die zur Titration verwendete p-Diazobenzolsulfosäurelösung wird dadurch hergestellt, daß man kurz vor der Titration eine $^1/_5$-n Sulfanilsäurelösung und eine $^1/_5$-n. $NaNO_2$-Lösung mischt Die $^1/_{10}$-n. Diazolösung läßt man aus einer Eisburette allmählich unter Umrühren in die auf 0° gekühlte sodaalkalische Lösung der zu titrierenden Substanz eintropfen.

3 Titanverfahren. Man fügt zu der Lösung, in welcher man das Histidin bestimmen will, die Diazolösung im Überschuß hinzu, so daß das Histidin völlig unter Farbstoffbildung umgewandelt wird. Die überschüssige Diazolösung wird sodann durch Alkohol in der Siedehitze zersetzt, während der gebildete Farbstoff unverändert bleibt. Zur Ermittlung der Farbstoffmenge dient die oxydierende Wirkung welche der Farbstoff in der Siedehitze

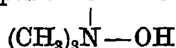
auf eine Lösung von $TiCl_3$ von bekanntem Gehalt ausübt. Diese wird hierb zu $TiCl_4$ oxydiert, aus der titrimetrisch ermittelten Menge des oxydierte Titans ergibt sich die Menge des Farbstoffs, somit auch bei Kenntnis d Bindungsverhältnisses die Menge der Farbstoffkomponenten — in diese Falle des Histidins, Imidazols usw. Das Verhältnis, in welchem p-Diaz benzolsulfosäure und Imidazolverbindung, Histidin, Histidinmethylește Imidazol, Guanin, Theophyllin — sowie auch das gleichfalls kuppelnd Tyrosin zusammentreten, wurde als 1: 1 ermittelt.

Die indirekte Bestimmung des Histidins durch Ermittlun der Stickstoffverteilung im Phosphorwolframsäureniederschlag is in ihren Grundzügen bereits S. 176 erwähnt worden. Auch da Jodadditionsvermögen der Proteinkörper dürfte unter Umstände Schlüsse auf deren Histidingehalt erlauben. Allerdings müßte in diesem Falle andere jodbindende Substanzen und Eiweißbau steine (Tyrosin, Tryptophan) ausgeschlossen sein (Pauly)

VII Gruppe.

Die Betaine und ω-Aminosäuren.

Durch erschöpfende Methylierung (vgl S. 10) der Aminosäuren gelangt man zu einer Gruppe von quaternären Ammoniumderivaten vom Typus



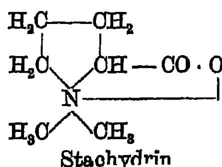
$R \cdot CH—COOH$, die nach ihrem einfachsten
$(CH_3)_3N—OH$

Vertreter dem Glykokollbetain als Betaine bezeichnet



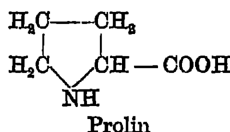
CH_2COOH
$(CH_3)_3\equiv N—OH$

werden. Auf synthetischem Wege gelingt es von den meisten der als Eiweißbausteine auftretenden Aminosäuren die entsprechenden, am Stickstoff trimethylierten Derivate herzustellen, sei es, daß man die Aminosäuren mit Jodmethyl oder mit Dimethylsulfat behandelt, sei es, daß man die Halogenfettsäuren mit Trimethylamin umsetzt In der Natur hat man bis jetzt außer dem Glykokollbetain nur einige dieser Betaine nachgewiesen. Es bildet sich

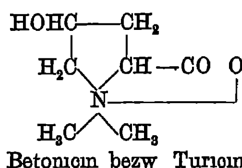


Stachydrin

aus

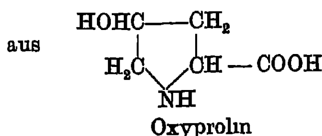


Prolin

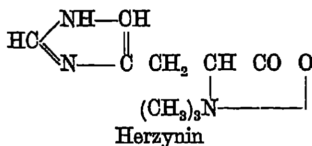


Betonicin bezw Turicin

aus

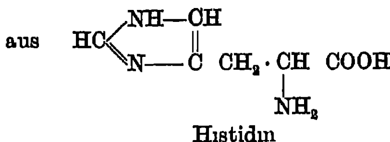


Oxyprolin

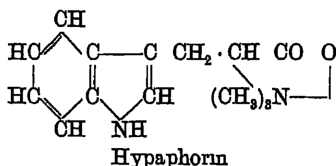


Herzynin

aus

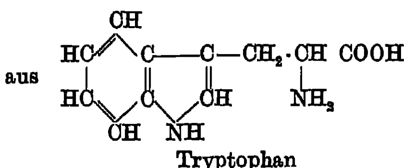


Histidin



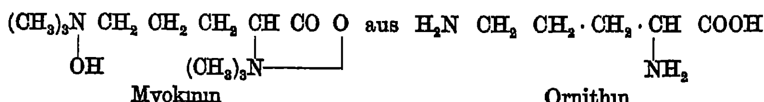
Hypaphorin

aus



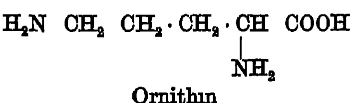
Tryptophan

vielleicht auch das



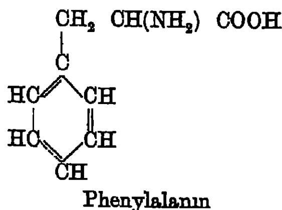
Myokinin

aus



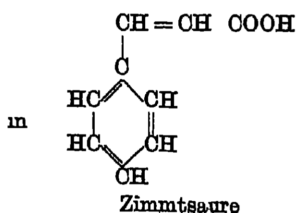
Ornithin

Nicht aufgefunden sind die Betaine des α-Alanins, des Serins, des Valins, des Leucins, des Lysins, der Glutaminsäure, der Trioxydiaminododecansäure, des Arginins, des Dioxyphenylalanins, des Tyrosins, des Phenylalanins und der Asparaginsäure. Letztere drei Aminosäuren lassen sich auch in vitro mit den üblichen Methoden nicht methylieren. Sie spalten unter der Einwirkung des Methylierungsmittels Trimethylamin ab und gehen in ungesättigte Säuren über,

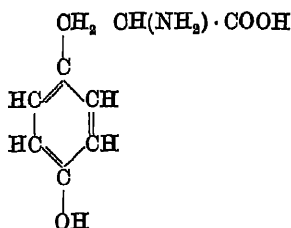


Phenylalanin

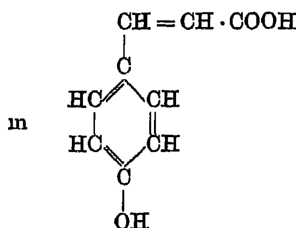
in



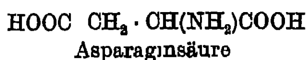
Zimmtsäure



in



Tyrosin p-Oxycumarsäure



in

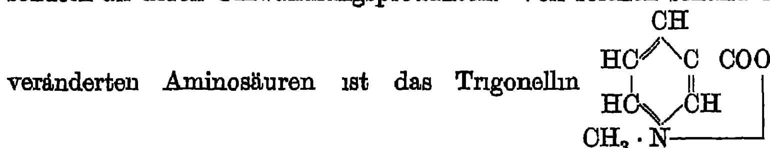


$HOOC\ CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$ in $HOOC\ CH.CH\ COOH$

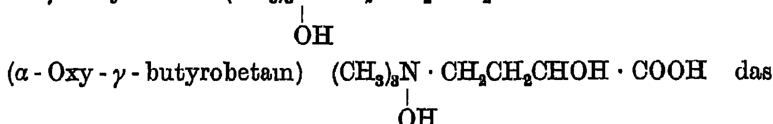
Asparaginsäure Fumarsäure

Diese ungesättigten Säuren werden häufig als Pflanzenbestandteile angetroffen.

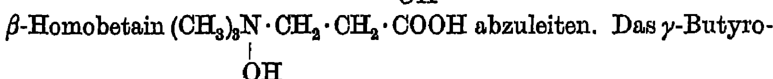
In einzelnen Fällen vollzieht sich der Vorgang der erschöpfenden Methylierung nicht an den unveränderten Eiweißbausteinen, sondern an deren Umwandlungsprodukten. Von solchen sekundär veränderten Aminosäuren ist das Trigonellin



das γ-Butyrobetain $(CH_3)_3N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ (N–OH) und das Carnitin



(α-Oxy-γ-butyrobetain) $(CH_3)_3N \cdot CH_2CH_2CHOH \cdot COOH$ (N–OH) das



β-Homobetain $(CH_3)_3N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ (N–OH) abzuleiten. Das γ-Butyrobetain, sowie das Carnitin sind Derivate der γ-Aminobuttersäure $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, das β-Homobetain, ein Abkömmling des β-Alanins $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$. Beide sind ω-Aminosäuren, d. h. sie enthalten eine endständige Aminogruppe, welcher kein Carboxyl benachbart ist. Dieser Umstand bedingt, daß in ihnen die basische Natur weit mehr ausgeprägt ist, als in den α-Aminosäuren, bei welchen das benachbarte Carboxyl einen neutralisierenden Einfluß ausübt. Eine Besprechung der in der Natur auftretenden ω-Aminosäuren an dieser Stelle ist daher sowohl aus diesem Grunde wie auch wegen ihren Beziehungen zu den Betainen gerechtfertigt.

Die Fähigkeit, die primären Aminosäuren in die quaternären Betaine überzuführen, ist namentlich bei den Pflanzen ausgeprägt. Betaine finden sich in fast sämtlichen Familien der Phanerogamen, und zwar tritt bei der einen und derselben Art gewöhnlich nur ein Betain auf. Am verbreitetsten ist das Glykokollbetain.

Aber auch die tierische Zelle ist imstande Methylierungen auszuführen und Betaine zu bilden. Einem solchen Methylierungsprozeß verdankt ja auch das Kreatin seine Entstehung, welches offenbar in der Muskelzelle aus einem vom Arginin entstammenden Guanidinderivat (Guanidinessigsäure) durch Eintritt einer Methylgruppe hervorgeht. Der Methylierungsvorgang, der sich beim Kreatin mit der Einführung einer Methylgruppe begnügt, kann aber auch weitergehen und zur Betainbildung führen. Die methylierende Fähigkeit des tierischen Protoplasmas wird mit Hinblick auf das vorzugsweise Auftreten der betainartigen Verbindungen unter den Muskelextraktivstoffen von Ackermann speziell in die arbeitende Muskelzelle verlegt. Der Kaltblüter ist wie die Pflanze zur Betainbildung eher befähigt, als der calorienbedürftige Warmblüter. Dieser vermeidet die Anhäufung und Methylierung von Stoffwechselendprodukten. Einerseits weil hierdurch dem Körper eine Energiequelle verloren geht, andererseits, weil dem Organismus infolge der rapideren Oxydationsvorgänge die methylierenden Agenzien (Formaldehyd, Methylalkohol) in minderem Maße zur Verfügung stehen, als der Pflanze und dem Kaltblüter (Ackermann und Kutscher).

Im Zusammenhang mit der Frage nach den Vorstufen der Betaine ist namentlich von Pflanzenchemikern vielfach auch das Problem der biologischen Bedeutung der Betainbildung eingehend studiert worden. Schulze und Trier kommen im Gegensatz zu Stanek zu der Entscheidung, daß die Methylierungsprodukte, speziell aber die Betaine, Stoffwechselendprodukte darstellen, d. h. daß sie nach ihrer Bildung aus den Aminosäuren an den Lebensvorgängen keinen weiteren Anteil mehr nehmen. Nach Stanek jedoch sind die Betaine intermediäre Stoffwechselprodukte, denen eine nennenswerte physiologische Rolle zukommt. Er stützt seine Ansicht auf das Studium der Verteilung des Glykokollbetains in verschiedenen Pflanzen (Lycium barbarum, Zuckerrübe, Weizen, Atriplex canescens, Amarantus retroflexus) und auf sein Verhalten während der Keimung, dem Wachstum und dem Absterben.

Die Trockensubstanz der jungen Blätter enthält mehr Betain als die Trockensubstanz der alten Blätter derselben Pflanze und auch das Verhältnis zum Gesamtstickstoff stellt sich bei den ersten höher Auch die jungen, grünen Sproßlinge sind ziemlich betainreich Die Rinde (bei Lycium und Atriplex) hat schon weniger davon, und im Holz findet man nur noch unbedeutende Mengen Die Wurzel von Amarantus hat nur 0,48%, 2,16% in den Blättern, während die Wurzel der Zuckerrübe, welche als Reserveorgan fungiert, 0,95—1,2% enthält gegen 2,62% in den Blättern desselben Exemplares, alles in Prozent der Trockensubstanz

Bei dem Reifen und Absterben der Pflanzenorgane verschwindet das Betain gleichzeitig mit den anderen Stickstoffverbindungen. Doch vermindert sich dabei zugleich das Verhältnis zwischen Betain- und Gesamtstickstoff Da das wahrscheinlichste Zersetzungsprodukt von Betain, das Trimethylamin, gleichzeitig nicht nachgewiesen werden konnte, ist es annehmbar, daß das Betain nach Beendigung der vegetativen Fähigkeit der Organe in die Mutterpflanze zurückwandert Während des Keimens der Samen wird Betain gebildet, bei der Sprossung in den Blättern angehäuft, indem es aus den Wurzeln verschwindet. Ein Anhäufung oder Bildung von Betain findet auch ohne Lichtwirkung in etiolierten Blättern statt

Nach diesen Feststellungen findet sich das Betain am reichlichsten an den Stellen der regsten physiologischen Tätigkeit Dieser Umstand, sowie die allgemeine Verbreitung des Betains in den Samen und Pflanzen stützen Staneks Hypothese von der physiologischen Bedeutung des Betains, das nach ihm vielleicht eine stabile Vorstufe biologisch wichtiger aber labiler Verbindungen (Cholin) darstellt, vielleicht auch selber ein Baustein komplizierterer Verbindungen (Lecithin) bildet

Schulze und Trier konnten die Befunde Staneks über die Betainverteilung und den Betaingehalt junger und alter Pflanzen im großen und ganzen zwar wohl bestätigen, sie fanden, daß junge Blätter von Citrus aurantium L. einen bedeutend höheren prozentualen Gehalt an Stachydrin zeigten als alte, daraus ist aber nicht zu schließen, daß während der Weiterentwicklung der jungen Blätter ein Verbrauch von Stachydrin stattfand, dies würde nur anzunehmen sein, wenn z B. 100 Stück junge Blätter eine größere absolute Menge Stachydrin einschlossen als 100 Stück alte Blätter, was aber nicht der Fall ist. Dieselben Verhältnisse zeigten sich auch beim quantitativen Studium des Glykokollbetaingehaltes von Vicia sativum und des Trigonellingehaltes von Pisum sativum. Von ersteren lieferten 1000 Stück Samen 0,132 g, 1000 Stück Pflanzen (ohne die Wurzel) 0,700 g Betain, also mehr als 5mal soviel Betain als die Samen, aus denen sie entstanden waren. Von Pisum sativum lieferten 1000 Stück

Samen 0,140 g, 1000 Stück Pflanzen (ohne Wurzeln) 0,731 g Trigonellin

Dieselbe Streitfrage hat sich ja auch für die Alkaloide ergeben und ist in ähnlichem Sinne entschieden worden. Wenn sich die Auffassung Schulze und Triers auch für den pflanzlichen Stoffwechsel rechtfertigt, so gilt dies keineswegs in gleichem Maße für das Verhalten der Betaine im Tierkörper und im Stoffwechsel der Bakterien. Betaine, speziell das Glykokollbetain, können im Tierkörper verbrannt und entmethyliert werden (Kohlrausch). Die Oxydation dieser quaternären Base erfolgt allerdings in weit geringerem Maße, als die der zugrunde liegenden primären (Aminosäuren) In erheblicherem Maße besitzen die Mikroorganismen die Fähigkeit den methylierten Stickstoff anzugreifen und zu verwerten (Ehrlich und Lange) Hier sei auch nochmals auf die von Rießer vermuteten Beziehungen zwischen Betain und Kreatin (vgl. S 162) hingewiesen Berücksichtigt man noch den Umstand, daß die Betaine eine mehr oder minder ausgesprochene alkalische Reaktion besitzen und daß ihre elektropositive Natur auf den Verlauf der vitalen Prozesse einen nicht unwesentlichen Einfluß auszuüben vermag, so dürfen die Betaine, selbst wenn man deren Verwertung als Lecithinbausteine (Schulze und Pfenninger, Stanek) oder als Eiweißbausteine (Abderhalden und Kautsch) ausschließt, nicht als indifferente Abfallstoffe bezeichnet werden.

Es sei hier mit allem Vorbehalt die Hypothese geäußert, daß die Betainbildung im tierischen, wie auch im pflanzlichen Organismus als Entgiftungsvorgang zu deuten ist Nicht nur in dem Sinne, daß ein toxisches primäres, sekundäres oder tertiäres Amin in die mindergiftige quaternäre Base übergeführt wird — was ja schon wiederholt angenommen worden ist —, sondern daß da, wo durch assimilatorische oder oxydative Vorgänge Formaldehyd oder Methylalkohol entsteht, diese giftigen Produkte durch die vorhandenen Aminoderivate abgefangen und in eine unschädliche Methylgruppe verwandelt werden Die Methylierung wäre also ein ähnlicher Entgiftungsvorgang für den Methylalkohol und die Formaldehydgruppe, wie die Hippursäurebildung für die Benzoesäure.

Das Betain.

Die Entdeckung des Betains erfolgte unabhängig voneinander durch Husemann und Marmé und durch Scheibler. Erstere

fanden es in der Solanace Lycinum babarum und nannten daher Lycin Letzterer isolierte es aus dem eingedickten Sa der Zuckerrube (Beta vulgaris), daher sein Name Seither ist in den verschiedensten Pflanzen, und zwar sowohl in den Same wie auch in Blattern, Wurzeln und Stengeln aufgefunden worde Über seine Verbreitung im Reiche der Phanerogamen orientie nachstehende Zusammenstellung, die großtenteils den Arbeit von Schulze und Trier, sowie von Stanek entnommen is

Vorkommen von Betain in Pflanzen

Material (Trockensubstanz)	Gewichtsprozent	Autor
Topinambur (Knollen)	0,008	Schulze
Erbsen	0,016	Stanek
Gerste	0,040	Stanek
Weizenkeimling	0,05—0,06	Schulze
45 Tage alte Rübenpflanzen	0,082	Stanek
Weizen	0,092	Stanek
Rübenblätter	0,100—0,590	Stanek
Pferdebohnen	0,173	Stanek
Malzkeime	etwas weniger als 0,2	Schulze u. Frankfurt
Weizenkeime	0,2	Schulze u. Frankfurt
Linsen	0,294	Stanek
Kornpflanzen, ca. 20 Tage alt	0,3	Stanek
Wickensamen	0,6	Schulze
Rübensamenknäule	0,9—1,153	Stanek
Zuckerrübenwurzeln	0,95—1,2	Stanek
Amanthus (Blätter)	2,16	Stanek
Zuckerrubenblätter	2,62	Stanek
Alte Rübenblätter	2,974	Stanek

Außerdem fand es sich in Atriplex canescens (Stanek), i der Wurzel von Amarantus retroflexus (Stanek), in Chenopodiacee (Stanek und Domin), im Hafergrieß (Trier,) in Bambusschöl lingen (Totani), in Reisschalen (Funk, Drummond und Funck in grunen Tabakblättern (Deleano und Trier), in Baumwollsame (Ritthausen und Wegner), in Lycinum barbarum (Stanek), Blüten und Samen von Helianthus annus und Helianthus tuberos (Buschmann, Schulze und Trier), in grunen und etiolierte

Wickenkeimlingen und Wickenhülsen, in den Knollen, Blättern und Stengeln von Topinambur (Schulze und Trier), in Kolanüssen (Polstorff), in der Wurzel von Althaea officinalis (Orlow), in den Samen von Lathyrus sativa und Lathyrus cicera (Jahns), im Samen von Artemisia cina (Jahns).

Gemäß seinem Vorkommen im Rübensaft findet es sich reichlich, bis zu 11,5%, in den Melasserückständen der sogenannten Schlempe (Andrlik). Es wird fabrikmäßig aus dieser hergestellt. Auch in den bei der Herstellung von Baumwollsamenöl verbleibenden Preßkuchen ist es in nicht unbeträchtlicher Menge enthalten.

Das Betain kommt auch in verschiedenen Pilzen vor; in der Hefe (Abderhalden und Schaumann), im Mutterkorn (Kraft, Rielander), im Champignon (Kutscher), in Boletus edulis (Reuter) und in Amantia muscaria (Küng).

Schon Brieger hatte aus dem Fleisch von Miesmuscheln Betain isolieren können. In neuerer Zeit mehren sich die Beobachtungen, die auch auf ein häufiges Vorkommen des Betains im Tierreich hindeuten. Es wurde bisher aufgefunden in Speicheldrüsen und Muskelextrakten von Cephalopoden (Henze), im Muskelextrakt des japanischen Tintenfisches (Suzuki, Yoshimura, Jamakowa und Irie), in Kammuscheln, Strandmondschnecke und Neunauge (Wilson), im Fleisch des Kabeljau (0,44 g), Hydrochlorid aus 1 kg lufttrockenem Material (Yoshimura und Kanai), im Fleisch des Dornhaies (Suwa), im Krabbenextrakt (Ackermann und Kutscher), im Flußkrebs (Kutscher), in Mytilus edulis (Jansen). Auch über das Auftreten von Betain in der Ochsenniere liegt eine Beobachtung vor (Bebeschin).

Ein fast regelmäßiger Begleiter des Betains ist das Cholin, so daß der Gedanke an genetische Beziehungen zwischen diesen beiden, auch chemisch sehr nahe verwandten Substanzen, gerechtfertigt erscheint. Quantitative Untersuchungen, welche bei der Entwicklung der Keimlinge und Pflanzen nach dieser Richtung ausgeführt worden sind (Schulze und Trier), haben aber keine sicheren Grundlagen für das Bestehen eines engeren Zusammenhanges ergeben. Daß auch im Tierkörper Cholin nicht in Betain verwandelt wird, ist bereits S. 72 erwähnt worden. Hingegen gelingt es durch Oxydationsmittel das Cholin zu Betain zu oxydieren. Über die Entstehung von Betain aus Glucosaminsäure vgl. S. 106.

Zur Darstellung des Betains aus den Melasserückständen kann man die mit Salzsäure angesäuerte Schlempe bei einer 60° nicht

übersteigenden Temperatur zur Trockne dampfen, den Rückstand in warmem Methylalkohol aufnehmen, wobei die anorganischen Salze ungelost bleiben und das Betainchlorhydrat zur Krystallisation bringen (Agfa)

Zur synthetischen Darstellung eignet sich die Umsetzung der Chloressigsäure mit Trimethylamin Man erhitzt zu diesem Zwecke ein Alkalisalz der ersteren in alkoholischer oder waßriger Lösung mit Trimethylamin im Autoklaven, oder im eingeschlossenen Rohr und säuert das Reaktionsprodukt mit Salzsäure an. Das gebildete salzsaure Betain laßt sich durch Extraktion mit Alkohol isolieren

Das freie Betain krystallisiert aus Alkohol in großen Krystallen Aus der alkoholischen Lösung fällt es mit Äther in Blattchen. Es enthalt 1 Molekül Krystallwasser, welches bei 100° uber konzentrierter Schwefelsäure weggeht Bei 14,3° losen sich in 100 g Wasser 157,1 g wasserfreies Betain, bei 21,1° in 100 g Methylalkohol 54,36 g, bei 18,3° in 100 g Äthylalkohol 8,59 g.

Mit stärkeren Säuren bildet das Betain Salze, jedoch nicht mit Alkalien.

Die Bedeutung des Betains im Stoffwechsel der Pflanze ist schon weiter oben (vgl S. 214) eingehend besprochen worden, dort wurde auch erwahnt, daß im Tierkörper die Betaine sich nicht indifferent verhalten. Der Abbau des Betains kann auf zweierlei Wegen erfolgen Nach der einen Moglichkeit wird das Trimethylamin durch einen hydrolytischen Prozeß losgelöst und entweder als solches oder nach partieller Entmethylierung ausgeschieden. Die gleichzeitig entstandene Glykolsaure wird verbrannt oder synthetisch verwertet. Dieser Vorgang wurde mit den Befunden von Andrlik, Velich und Stanek sowie von Voltz übereinstimmen und ware analog dem von Ehrlich und Lange, sowie von Ackermann und Ackermann und Schütze beobachteten Verhalten des Betains gegenuber Mikroorganismen. Wahrend aber Ehrlich und Lange in den Kulturen ihrer Pilze und Hefen in der Regel kein Trimethylamin nachweisen konnten — nur bei Penicillium glaucum und Aspergillus niger, ließ sich in einzelnen Fällen Ammoniakbildung feststellen — dieses also verwertet wurde, scheint im Tierorganismus eine Assimilation des Betainstickstoffes nicht stattzufinden. Es wird auch nur ein Teil des Betains abgebaut (Kohlrausch) Bei der Katze fanden sich nach oraler Eingabe 50% des Betains unzersetzt im Harn, nach subkutaner Darreichung 10%, beim Hund 25% resp. 18%, beim

Kaninchen 10% nach oraler und subkutaner Eingabe. Vom Pflanzenfresser wird demnach das Betain starker abgebaut als vom Fleischfresser Das nicht zersetzte Betain geht bei den Saugetieren in die Milch über (Rolle) Es verleiht ihr einen unangenehmen Geschmack und bedingt infolge Bindung von Milchsäure eine verzogerte Gerinnungsfahigkeit

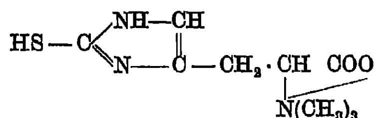
Das Betain kann als pharmakologisch indifferent bezeichnet werden. Die Gegenwart eines Carboxyls wirkt hier wie in so vielen anderen Fallen entgiftend und loscht die curareartigen Eigenschaften, welche der quaternaren Ammoniumgruppe sonst eigen sind, vollig aus Eine gewisse Toxizitat ist zwar von Waller und Plimmer, sowie von Waller und Sowton in Versuchen an Ratten, am überlebenden Froschherzen und in Blutdruckversuchen an Hunden festgestellt worden. Velich aber hat dargetan, daß die beobachteten Wirkungen (Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung) der Aciditat des verwendeten Chlorhydrats zuzuschreiben sind. Verwendet man eine sorgfaltig neutralisierte Betainlösung, so konnen selbst große Dosen — 0,5 g bei der Ratte, 1 g beim Meerschweinchen, 5 g beim Hund — ohne merkliche Symptome intravenös injiziert werden Auch beim Menschen rief Genuß von 5—10 g Betain keine unangenehmen Wirkungen hervor

Das Histidinbetain (Herzynin).

Das α-Trimethylamino-β-Imidazolpropionsäurebetain (Formel vgl. S. 212) ist zuerst von Kutscher in einem Champignon, Agaricus campestris, dessen Extraktivstoffe unter dem Namen Herzynia in den Handel kommen, entdeckt worden. Dieselbe Base fand auch Reuter in Boletus edulis Im Gegensatz zu anderen Imidazolderivaten gelangt das Herzynin bei der Aufteilung des Phosphorwolframsäureniederschlages nicht in die Histidinfraktion Kutscher fand es ausschließlich unter den mit Silbernitrat + Baryt nicht fallbaren Basen (Lysinfraktion), wahrend Reuter es zum großten Teil in der Argininfraktion nachwies Aus einem wäßrigen Extrakt konnte er von $2^1/_2$ kg Boletus edulis 8 g der Goldverbindung isolieren. Die Konstitution der Verbindung wurde durch die Synthese aus α-Chlor-β-Imidazolpropionsäure und Trimethylamin bewiesen (Engeland und Kutscher). Bei der direkten Methylierung des Histidins wird auch der Imidazolkern methyliert. Es entstehen Tetra-

methyl- und Pentamethylderivate des Histidins (Engeland und Kutscher)

Daß das von Tanret aus Mutterkorn isolierte Ergothionein eine dem Herzynin sehr nahestehende Verbindung ist, haben Barger und Ewins festgestellt, indem es ihnen gelang, durch Oxydation den Schwefel aus dieser Verbindung abzuspalten und sie so in das Histidinbetain zu verwandeln. Sie geben dem Ergothionein nachstehende Konstitutionsformel:



Das Histidinbetain ist optisch aktiv $[\alpha]_D$ des Chlorhydrates in 0,39%iger Losung und im 2 dm Rohr = + 46,5° (Barger und Ewins) Winterstein und Reuter fanden für das Dichlorhydrat bei Gegenwart von 6 Molekulen freier HCl $[\alpha]_D = +30{,}0°$, für die freie Base bei Gegenwart von 8 Molekulen freier HCl $[\alpha]_D = +41{,}1°$.

Das Ergothionein $C_9H_{15}O_2N_3S \cdot 2\,H_2O$ wird aus Mutterkorn dargestellt (Tanret) Die Isolierung erfolgt über die Sublimatverbindung, welche man aus dem alkoholischen Extrakt der Droge nach Entfernung der Farbstoffe und nach einer Reinigung mit Bleisubacetat herstellt Aus 1 kg der Droge erhält man 1 g des Dichlorhydrates Die freie Base kann aus dem Chlorhydrat abgeschieden werden, wenn man dieses in wenig Wasser gelöst mit etwas mehr als der berechneten Menge $CaCO_3$ versetzt und aufkocht Sie krystallisiert dann aus dem Filtrat in farblosen, monoklinen Nadeln oder Lamellen. Diese sind sehr leicht löslich in heißem Wasser, loslich in 8,6 Teilen Wasser von 20°, ziemlich löslich in verdünntem, sehr wenig löslich in starkem Alkohol, kaum loslich in heißem Methylalkohol und Aceton, unlöslich in Äther und Chloroform $[\alpha]_D = +110°$. Schmelzpunkt 190° unter Zersetzung Die Base nimmt beim Aufbewahren einen unangenehmen Geruch an. Sie reagiert gegen Lackmus neutral; die Salze reagieren sauer. Durch Eisenchlorid wird die Sulfhydrylgruppe wegoxydiert und es entsteht Histidinbetain Kalilauge spaltet die Trimethylamingruppe ab, es bildet sich Thioimidazolacrylsäure, welche mit Eisenchlorid in Imidazolacrylsäure, d. h. in die bereits S 204 erwähnte Urocaninsäure ubergeht.

Das Tryptophanbetain (Hypaphorin).

Das Hypaphorin, das Betain des Tryptophans, (Formel vgl. S. 212) ist von Greshoff in Erythrina Hypaphorus Boerl. entdeckt worden. Seither ließ sich kein anderes Vorkommen mehr beobachten. Ein mit Betain identisches Produkt erhielten van Rombourgh und Barger beim Kochen von Tryptophan mit Jodmethyl in methylalkoholischer alkalischer Lösung.

Das Hypaphorin schmilzt bei 255° unter Zersetzung. $[\alpha]_D = + 91—93°$. Beim Erhitzen verbrennt das Hypaphorin unter Entwicklung indolartig riechender Dämpfe. Auch mit wäßriger KOH wird Hypaphorin zersetzt unter Bildung von Trimethylamin und Indol.

Hypaphorin wirkt wie Tryptophan reduzierend und gibt die Adamkiewiczsche Reaktion, unterscheidet sich aber von diesem dadurch, daß es 1. die Reaktion mit Triketohydrindenhydrat nicht gibt, 2. daß es nicht glatt, wenn überhaupt, durch $FeCl_3$ zu β-Indolaldehyd oxydiert wird. Auch die leichte Spaltbarkeit durch Alkalien unterscheidet es vom Tryptophan.

Das Ornithinbetain (Myokynin).

Das Myokynin (Formel vgl. S. 212) wurde von Ackermann aus Hunde- und Pferdemuskeln isoliert. Es ist darin nur in sehr geringer Menge enthalten. Aus 30 kg frischem Pferdefleisch konnten 3 g des Platinsalzes gewonnen werden. Das Myokynin findet sich nach der üblichen Aufarbeitung der Extrakte (vgl. S. 17) in der Lysinfraktion. Seine Eigenschaften sowie die seiner Doppelsalze stimmen in mancher Beziehung mit denen des synthetischen Ornithinbetains (Ackermann) überein. Eine völlige Identität konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Unterschiede beruhen voraussichtlich auf Stereoisomerie (Ackermann).

Das Myokyninplatinchlorid $C_{11}H_{30}O_4N_2PtCl_6$ ist in Äthylalkohol unlöslich, in Wasser nicht allzu leicht löslich und zersetzt sich unter Aufschäumen bei 233—234°.

Das Golddoppelsalz ist in Wasser schwer löslich und bildet nach Art des Cholinaurats ein auf der Oberfläche schwimmendes Häutchen. Der Schmelzpunkt liegt unscharf bei 204—205°. Das Krystallwasser des Platin- und Golddoppelsalzes entweicht nicht bei 120°.

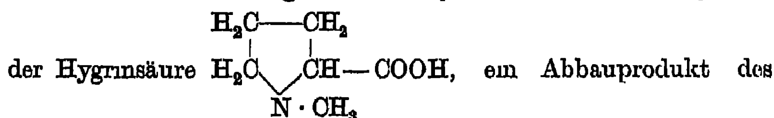
Die aus den Edelmetallsalzen dargestellten Chlorhydrate sind hygroskopisch, sie drehen das polarisierte Licht nach links, und zwar ist $[\alpha]_D$ des aus Hundemuskeln dargestellten Myokynins = —11,07°, $[\alpha]_D$ des aus Pferdemuskulatur dargestellten —13,5°. Die Base spaltet bei der Destillation mit Baryt 2 Moleküle Trimethylamin ab. Mit Zinkstaub destilliert entwickeln sich keine Pyrroldämpfe.

Das synthetische Ornithinbetain ist rechtsdrehend. Die beim Erhitzen mit Zinkstaub sich entwickelnden Dämpfe geben Pyrrolreaktion. Das Platinsalz krystallisiert mit 1 Molekül H_2O und schmilzt bei 232—233°. Das Goldsalz verhält sich ähnlich wie das Myokyningold.

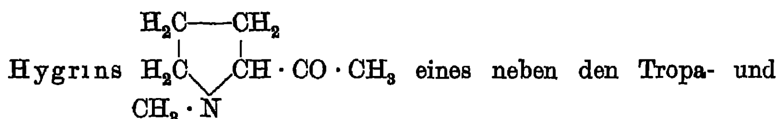
Die Betaine des Prolins, Oxyprolins und andere Pyrrolidinbasen.

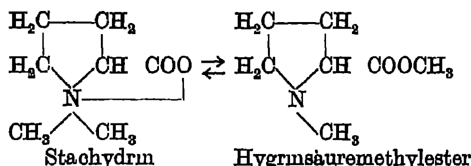
Schon ehe in der Pyrrolidincarbonsäure, dem Prolin, eine einfache Vorstufe der pyrrolidinkernigen Alkaloide aufgefunden wurde, hatten von Planta und Schulze das Betain dieser Aminosäure, allerdings ohne Kenntnis seiner Konstitution, aus den Knollen von Stachys isoliert. Bald darauf wurde das Stachydrin von Jahns auch in Orangeblätter aufgefunden. Schulze und Trier erhielten aus 95 kg frischen Stachysknollen 42—43 g Stachydrinchlorid. 100 Teile trockne Orangeblätter lieferten 0,19 Teile Stachydrin. Über die Verteilung des Stachydrins in jungen und alten Orangeblättern vgl. S. 214. Dieses Betain findet sich auch in den Blättern und Stengeln von Stachys, in den Blättern und Blüten von Chrysanthemum sinense Sabin und Chrysanthemum cinerifol., in Galeopsis grandifolium (Yoshimura und Trier), in Citrus medica und Citrus aureantium amara (Yoshimura und Trier), in Betonica officinalis (Schulze und Trier) und in Alfalfa-Heu (Steenbock).

In naher Beziehung zum Stachydrin steht der Methylester

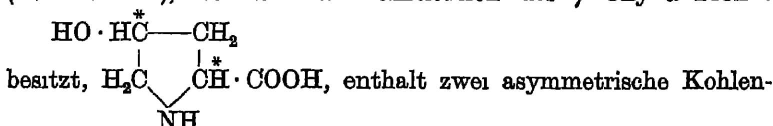


der Hygrinsäure H_2C—CH_2 / H_2C—CH—$COOH$ / $N\cdot CH_3$, ein Abbauprodukt des

Hygrins  eines neben den Tropa- und Cocaalkaloiden vorkommenden einfacheren Pyrrolidinalkaloides. Ähnlich wie das Betain beim Erhitzen sich in den Dimethylaminoessigsauremethylester umlagert, verwandelt sich auch das Stachydrin beim Erhitzen in den Methylester der Hygrinsaure (Trier)



Diese zuerst von Schulze und Trier aufgefundenen Beziehungen haben die Konstitution des Stachydrins festgestellt Die Synthese durch erschopfende Methylierung des Prolins (Engeland) hat diese Auffassung bestätigt.

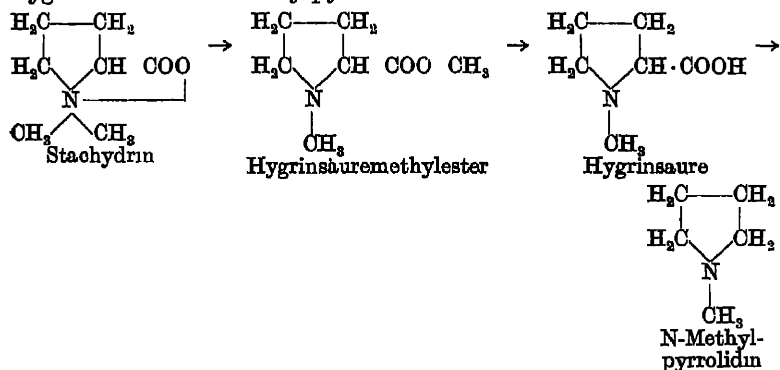
Das aus Eiweißkorpern und Leim darstellbare Oxyprolin (E. Fischer), welches die Konstitution des γ-Oxy-α-Prolins besitzt,  enthalt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, welche in der Formel mit * bezeichnet sind Diese doppelte Asymmetrie bedingt die Existenz zweier Betaine des l-Oxyprolins, des linksdrehenden Betonicins und des rechtsdrehenden Turicins. In der Natur finden sich die beiden Betaine nebeneinander Ihre Entdeckung erfolgte durch Schulze und Trier in Betonica officinalis Der Gehalt trockener Herba betonica an diesen beiden Basen beträgt ungefahr 1 % Sie finden sich auch in den Blättern und Stengeln von Stachys silvatica neben Trigonellin. Bei der erschopfenden Methylierung des l-Oxyprolins entstehen die beiden stereoisomeren Formen nebeneinander (Kung) Die Trennung der beiden Betaine gelingt sowohl bei ihrer natürlichen wie ihrer kunstlichen Gewinnung auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der Chlorhydrate (das Turicinchlorhydrat ist in Alkohol leicht loslich) oder der freien Basen (das Turicin ist in Alkohol wenig loslich), am besten, indem

man abwechselnd die verschiedene Loslichkeit der Basen und der Chlorhydrate zunutze zieht

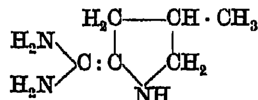
Durch Abspaltung der α-standigen Carboxylgruppe gelangt man von Prolin zu Pyrrolidin

$$\begin{array}{ccc} H_2C & — & CH_2 \\ | & & | \\ H_2C & & CH_2 \\ & NH & \end{array}$$

Vom Stachydrin ausgehend fuhrt der gleiche Prozeß uber den Hygrinsaureester und die Hygrinsaure zu N-Methylpyrrolidin:



Es gelingt allerdings in vitro nicht, das Stachydrin glatt in Methylpyrrolidin zu verwandeln. Die Reaktion geht im wesentlichen nicht weiter als bis zum Hygrinsäuremethylester. Nur in ganz geringer Menge entsteht bei Destillation des Stachydrins im Vakuum N-Methylpyrrolidin (Trier). Immerhin erklart sich so das Auftreten einfacher Pyrolidinbasen, z. B. des Pyrrolidins und des N-Methylpyrolins in den Pflanzen. Eine einfache Pyrolidinbase ist auch das von Tanret aus Galega officinales isolierte Galegin. Seine Konstitution ist wahrscheinlich die eines 3-Methylpyrolidinharnstoffs



Ein Derivat des Pyrolins ist vermutlich auch das Isoguvacin $C_6H_9NO_2$ eines der Nebenalkaloide der Arekanuß (Winterstein und Weinhagen).

Das **Stachydrin** bildet farblose, zerfließliche Krystalle, leicht loslich in Wasser und Alkohol, wenig löslich in heißem Chloro-

form, unlöslich in kaltem Chloroform und in Äther. Es schmilzt bei 235° unter Umlagerung in den isomeren Hygrinsäuremethylester. Sowohl das natürliche Stachydrin, wie das aus l-Prolin hergestellte ist optisch aktiv. Beim Kochen mit Baryt wird die Base racemisiert. Die spezifische Drehung des Chlorhydrates in wäßriger Lösung beträgt — 26,5°.

Im menschlichen Körper geht ungefähr ein Drittteil des eingenommenen Stachydrins (2 g) unverändert in den Harn über. Bei der Fäulnis von Stachydrin konnte Ackermann keine Entwicklung von Trimethylamin feststellen.

Das **Betonicin** bildet vierseitige, kurze Prismen aus Alkohol (Küng). Es schmilzt bei 243° unter Zersetzung. Die wäßrige Lösung reagiert neutral und schmeckt süß. Die Base ist linksdrehend $[\alpha]_D = -36{,}60°$. in 4,88 % wäßriger Lösung.

Das **Turicin** bildet durchsichtige, nicht hygroskopische Prismen, Schmelzpunkt 249° unter Zersetzung. Die Base reagiert neutral, sie verliert ihr Krystallwasser leicht. $[\alpha]_D$ in 3,46 %iger wäßriger Lösung $= + 34{,}97°$ (Küng).

Das **Pyrrolidin** entsteht bei der trockenen Destillation des Putrescinchlorhydrates (Ackermann) neben Salmiak. Pictet und Court konnten es mit anderen Pyrrolderivaten in geringer Menge aus den leicht flüchtigen Bestandteilen des Rohnicotins und der Mohrrübenblätter isolieren. Das Pyrrolidin findet sich in diesen Materialien vorgebildet und ist kein bei der Verarbeitung entstehendes Kunstprodukt. Aus den Mohrrübenblättern wird es mit Soda in Freiheit gesetzt und mit Wasserdampf abdestilliert. Das Pyrrolidin ist ein basisches Öl, das bei 86° siedet.

Das **Galegin** = 3-Methyl-Pyrrolidinharnstoff $C_6H_{13}N_3$ findet sich in dem Samen von Galega officinalis zu etwa 0,5 % (Tanret). Es wird daraus mit 60 %igem Alkohol extrahiert. Die freie Base bildet sehr hygroskopische Krystalle vom Schmelzpunkt 60—65°. Leicht löslich in Wasser und absolutem Alkohol, löslich in Äther. Die Base zieht aus der Luft CO_2 an und bildet gut krystallisierende Salze. Beim Erhitzen mit Barytwasser auf 100° spaltet sich das Galegin quantitativ in 3-Methylpyrrolidin und Harnstoff.

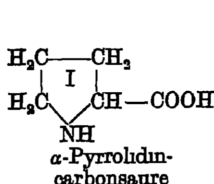
Das N-Methylpyrrolidin wurde von Löffler und Freytag aus n-Butylmethylamin dargestellt. Es ist eine leicht bewegliche, piperidinartig riechende Flüssigkeit vom Kochpunkt 78,5—79°.

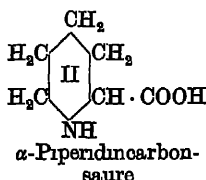
Das **N-Methylpyrrolin** findet sich neben Pyrrolidin in Rohnicotin Es siedet bei 79—80°

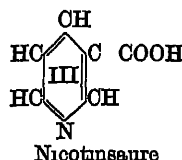
Stachydrin kann wie das Prolin und die Hygrinsaure als völlig ungiftig bezeichnet werden. 1 g per os ruft am Menschen keine merklichen Symptome hervor (Trier) Wird aber die entgiftende Carboxylgruppe abgespalten oder außer Funktion gesetzt, so resultieren stark giftige Basen, dies zeigt sich schon bei der Überführung des Stachydrins in den Hygrinsauremethylester, welcher sich als Krampfgift erwies (Trier) Injektion von 0,05 g Pyrrolinchlorhydrat bewirkt am Frosch allgemeine Lahmung, Ödem und Tod nach 10 Tagen Bei Katzen riefen subkutane Gaben von 0,5 g siebentagiges Unwohlsein (Wurgbewegungen, Erbrechen, Pyrrolreaktion im Harn) hervor; die Dose von 1 g (3,3 kg Korpergewicht) war todlich (Tumicliffe und Rosenheim) Pyrrolidin, in Dosen von einigen Milligramm unter die Ruckenhaut injiziert, brachte an Froschen in wenigen Minuten Nicotinstellung hervor. Subkutane Gaben von 0,01—0,026 g N-Methylpyrrolidinchlorhydrat und -tartrat verursachten bei Froschen fast augenblicklich „Nicotinstellung", hierauf vollständige Lahmung. Dosen von 0,2 g waren fur Katzen von 3—4 kg Gewicht letal, der Tod erfolgte unter Lahmungserscheinungen und Krampfen durch Atmungsstillstand ½ Stunde nach der Injektion Bei erhaltenem Vagus trat nach intravenoser Injektion von 0,025—0,05 g zunächst Blutdruckerniedrigung, dann starke und anhaltende Blutdrucksteigerung auf, diese Steigerung unterblieb nach Durchschneidung beider Vagi Am Menschen verursachen die Dampfe des N-Methylpyrrolidins Kopfschmerzen und Übelkeit Auch das Pyrrolidon (vgl. S. 237) ist giftig. Galegin ruft an Kalt- und Warmblütern Paralyse des Gehirns und der Nervenzentren hervor In geringen Dosen setzt es den Blutdruck vorübergehend, in toxischen dauernd stark hernieder (Tanret)

Das Betain der Nicotinsäure und andere Pyridinbasen.

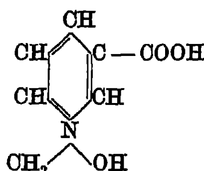
Das nächst höhere Ringhomologe der Pyrrolidincarbonsäure würde einen hydrierten Pyridinring enthalten, somit eine Piperidincarbonsäure darstellen:


α-Pyrrolidincarbonsäure

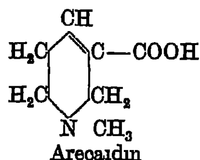

α-Piperidincarbonsäure

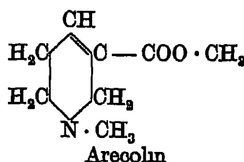

Nicotinsäure

Piperidincarbonsäure ist bis jetzt in der Natur nicht aufgefunden worden, wohl aber findet sich eine Carbonsäure mit dem nicht hydrierten Pyridinring ziemlich verbreitet als Baustein der Alkaloide, nämlich die Nicotinsäure (III). Von ihr leitet sich denn auch ein häufig vorkommendes Betain, das Trigonellin ab



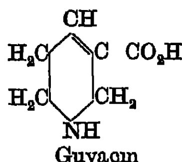
Schon wiederholt sind wir stickstoffhaltigen Alkylderivaten begegnet, die in sechsgliedrige, cyclische Stickstoffderivate überzugehen vermögen, wir erwähnen hier die Bildung von Piperidin aus Pentamethylendiamin (vgl. S. 129), die Bildung von Aminopiperidon aus Ornithin, von Piperidoncarbonsäure aus Lysin (vgl. S. 134), so daß es mit Hinblick auf die bereits aufgedeckten nahen Beziehungen zwischen den einfachen Pyrrolidinderivaten und den Eiweißbausteinen gerechtfertigt erscheint, auch für die Nicotinsäure und ihr Betain, das Trigonellin, einen aliphatischen Ursprung zu vermuten. Dies darf um so mehr angenommen werden, als unter den Alkaloiden der Arecanuß neben dem Trigonellin gewisse partiell hydrierte Pyridinderivate, das A r e c o l i n und A r e c a i d i n, vorkommen,


Arecaidin

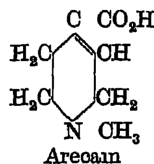

Arecolin

die als intermediäre Stufen zwischen proteinogenen Piperidinderivaten und den Abkömmlingen der Nicotinsäure betrachtet werden können. Auch das Guvacin und das Arecain stellen nach den neuesten Untersuchungen (W i n t e r s t e i n und W e i n h a g e n,

Freudenberg, Heß und Leibbrandt) ähnliche tetrahydrierte Nicotinsäuren dar.



Guvacin

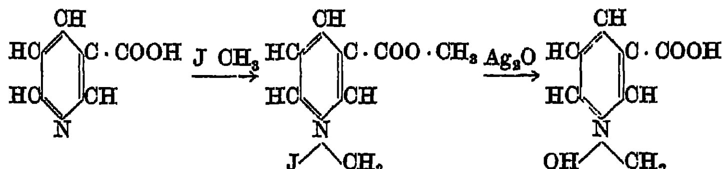


Arecain
nach Heß und Leibbrandt

Ob das Trigonellin in den Pflanzen als unmittelbare Vorstufe die Nicotinsäure hat, oder ob sie sich aus einem methylierten und hydrierten Produkt vom Typus des Arecaidins und Arecolins bildet, ist unentschieden. Den Übergang der Nicotinsäure in Trigonellin im Tierkörper hat Ackermann bewiesen.

Das **Trigonellin** wurde von Jahns aus dem Samen des Bockshorns, Trigonella foenum graecum, isoliert. Es findet sich darin neben Cholin in einer Menge von 0,13% des Trockengewichtes. Ferner findet es sich in den Samen und Keimlingen von Pisum sativum (Schulze, Schulze und Trier) zu etwa 0,017% der Trockensubstanz, in jungen Blättern von Morus alba (Yoshimura), in den Knollen von Stachys tubifera zu 0,02% (Schulze und Trier), in den Schwarzwurzeln (Yoshimura und Trier), in den Kartoffeln (Schulze), in den Dahlienknollen (Yoshimura und Trier), in Mirabilis jalapa (Yoshimura und Trier), in Stachys sylvatica und Betonica officinalis (Schulze und Trier) neben Betonicin und Turicin, und in Strophantussamen (Thoms).

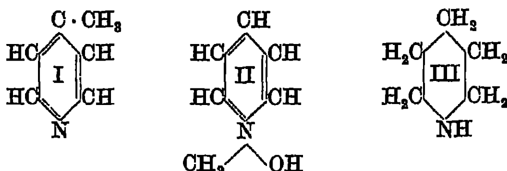
Trigonellin läßt sich synthetisch aus Nicotinsäure darstellen, indem man deren Kaliumsalz mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung auf 150° erhitzt. Es bildet sich dabei der Methylester des Methyljodids der Nicotinsäure. Durch Behandeln mit Silberoxyd wird der Ester verseift und das Trigonellin in Freiheit gesetzt (Winterstein und Weinhagen).



Es bildet aus Wasser leicht lösliche flache Prismen oder Nadeln, wenig löslich in kaltem Alkohol. Die wäßrige Lösung reagiert

neutral. Schmelzpunkt (wasserfrei) 215—216°. Mit 1 Molekül Krystallwasser, schmilzt es bei 130°.

Im Anschluß an das Trigonellin soll das Vorkommen von Pyridin und einigen einfachen Pyridinderivaten — Picolin (I), Methylpyridiniumhydroxyd (II) und das Piperidin (III) — kurz besprochen werden:



da diese Verbindungen als Grundsubstanz komplizierterer Alkaloide Interesse besitzen, und da sie gelegentlich als Abbau- oder Zwischenprodukte von pflanzlichen oder tierischen Materialien isoliert worden sind.

Das **Pyridin** ist die Grundsubstanz einer großen Gruppe von Alkaloiden, aus denen es häufig bei der pyrogenen Zersetzung (trockene Destillation) hervorgeht. Einem derartigen Bildungsvorgang mag sein Auftreten im Tabakrauch, im gerösteten Kaffee (0,02%, bis 0,04%, Bertrand und Weisweiler), in den Destillationsprodukten der Steinkohle zugrunde liegen. Sein Vorkommen im Dippelschen Knochenöl dagegen wird eher einer sekundären Bildung aus aliphatischen Verbindungen — etwa Lysin — zuzuschreiben sein, welches sich unter den bei der Destillation obwaltenden Bedingungen zunächst zu Piperidin kondensieren läßt, das dann nachträglich durch Oxydation in Pyridin übergeht.

Durch katalytische Hydrierung verwandelt sich das Pyridin in n-Amylamin (vgl. S. 37) (Sabatier und Mailhe). Im tierischen Organismus wird es am Stickstoff methyliert und bildet das quaternäre

Methylpyridiniumhydroxyd. His fand diese Base zuerst im Harn von Hunden, denen er Pyridin als Acetat verabreicht hatte (vgl. hierzu auch Cohn). Kaninchen sind zu dieser Umwandlung des Pyridins nicht befähigt (Abderhalden, Brahm und Schittenhelm), wohl aber das Huhn (Hoshiai), das Schwein und die Ziege (Totani und Hoshiai). Auch im normalen Harn findet es sich in geringer Menge vor (Kutscher und Lohmann), es entstammt hier dem mit dem Tabakrauch oder mit den Nahrungs- und Genußmitteln (Kaffee) aufgenommenen Pyridinverbindungen

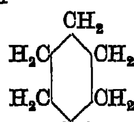
Aus 10 l Harn (Männer) konnten 0,17 g, aus 10 l Frauenharn 0,26 g der Goldverbindung isoliert werden. Die Abtrennung des Methylpyridins erfolgt entweder über die Phosphorwolframverbindung und den daraus dargestellten Platinsalzen (Kutscher und Lohmann) oder durch Kaliumquecksilberjodid (His, Cohn), mit welchem es als betainartige Verbindung ein wenig lösliches Doppelsalz bildet. In normalem Harn von Katzen und Hunden kommt die Base nicht vor, wohl aber im Krabbenextrakt (Ackermann und Kutscher).

Hunde und Kaninchen scheiden verabreichtes Methylpyridinchlorhydrat unverändert wieder aus (Kohlrausch).

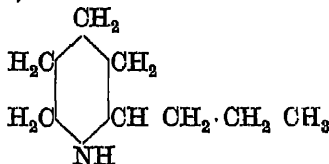
γ-**Picolin** wurde von Achelis und Kutscher aus Pferdeharn über die Phosphorwolframsäureverbindung, das Platin-, Quecksilber- und Goldsalz rein dargestellt. Das im Harn vorkommende Picolin ist wahrscheinlich ein Zersetzungsprodukt alkaloidartiger Bestandteile des Herbivorenfutters. Nach der Zerlegung der Phosphorwolframsäureverbindung wurden vor der Ausfällung mit alkoholischer Platinchloridlösung die mit Silbernitrat und Baryt fällbaren Basen entfernt.

Das Picolin kommt neben Pyridin in den Destillationsprodukten des Steinkohlenteeres vor. Die Base ist eine Flüssigkeit vom Kochpunkt 142,5—144,5°.

Das **Piperidin** findet sich im Senfsamen amidartig an Piperonylsäure gebunden als Piperin



Der Piperingehalt beträgt in einzelnen Pfeffersorten bis 9,15%. Das Piperin spaltet sich beim Erhitzen mit alkoholischem Kali in seine Komponenten. Seine Alkylhomologen sind die längst bekannten Alkaloide der Coniingruppe, von denen nur das Gift des gefleckten Schierlings, das Coniin



α-n-Propylpiperidin hier erwähnt sei. Synthetisch gewinnt man

das Piperidin aus Pyridin durch Reduktion mit Natrium und Alkohol Das freie Piperidin ist eine nach Pfeffer und Ammoniak riechende Flüssigkeit vom Kochpunkt 105—107° Leicht löslich in Wasser und organischen Losungsmitteln

Bei den Pyridinabkömmlingen zeigt sich wie bei den Pyrrolidinderivaten der entgiftende Einfluß der Carboxylgruppe Nicotinsäure, Trigonellin und Arecaidin sind relativ ungiftig. Ebenso die aus dem Ornithin entstehende Piperidoncarbonsaure Der Methylester des Arecaidins, das Arecolin, welcher die Carboxylgruppe besetzt hat, ist ein autonomes Reizgift. Das Arecolin ist daher in die Gruppe des Muscarins und Pilocarpins zu reihen. Wie das letztere bedingt es durch Reizung des Okkulomotorius einen myotischen Effekt In der Veterinarmedizin wird es als Bandwurmabtreibmittel verwendet

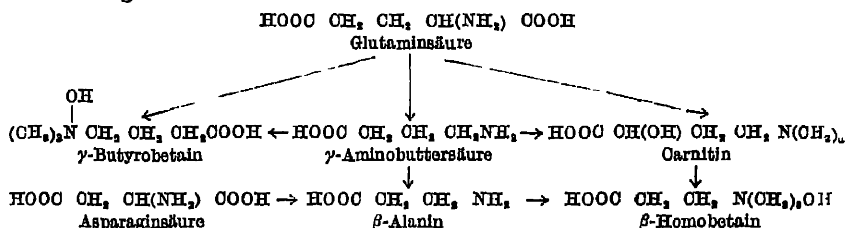
Pyridin, Piperidin und das Methylpyridiniumhydroxyd besitzen curareartige Eigenschaften Diese sind am ausgepragtesten bei der quaternaren Methylpyridiniumbase, am wenigsten ausgesprochen beim tertiaren Pyridin, welches erst in großeren Dosen seine peripherlahmenden Wirkungen entfaltet 0,03—0,1 g verursachen nur vorubergehende zentrale Symptome Die curareartigen Wirkungen der großen Dosen lassen sich nur an atropinisierten Tieren, an welchen der gleichzeitig bestehende, durch medullare Reizung hervorgerufene Herz-(Vagus)-Effekt ausgeschaltet ist, demonstrieren

Das Methylpyridiniumhydroxyd ist etwa 6—8 mal so wirksam wie Pyridin. An Katzen und Kaninchen sind Dosen von 1—1,5 g todlich. Auch das Piperidin erzeugt in größeren Dosen, 0,1—0,15 g (Frosch) curareartige Wirkung (Santesson) Diese ist etwas starker als beim Pyridin Eine wesentliche Steigerung des Curareeffektes ergibt sich durch Einfuhrung der Alkylgruppen in den Piperidinkern (Coniin), jedoch sind die Acylderivate des Piperidins (Piperin) nahezu unwirksam 1 g wird vom Menschen ohne Nachteil vertragen

ω-Betaine und ω-Aminosäuren.

γ-Butyrobetain, Carnitin (α-Oxy-γ-butyrobetain) und β-Homobetain, die Methylierungsprodukte der γ-Aminobuttersaure, der Oxyaminobuttersaure und des β-Alanins konnen zusammenfassend als ω-Betaine bezeichnet werden, da sie im Gegensatz zu den

α-Betainen ihre Betaingruppe nicht benachbart der Carboxylgruppe, sondern von ihr getrennt an einen endständigen Kohlenstoff gebunden enthalten. Als Muttersubstanz dieser Betaine können die beiden als Eiweißbausteine vorkommenden zweibasischen Aminosäuren, die Glutaminsäure $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ und die Asparaginsäure $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ angesehen werden. Die gegenseitigen Beziehungen sind aus folgendem Schema ersichtlich:

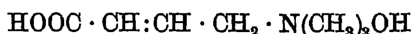


Die Decarboxylierung der Glutaminsäure zur γ-Aminobuttersäure erfolgt bei deren Fäulnis (Abderhalden und Kautsch). Die Ausbeuten an Aminobuttersäure sind, wenn die Fäulnis bei sodaalkalischer Reaktion durch Mischkulturen in einer glucosehaltigen Nährflüssigkeit stattfindet, recht schwankend; bald beträchtlich (Ackermann), bald gering (Abderhalden, Fromme und Hirsch), bald entsteht gar keine Aminobuttersäure (Abderhalden und Kautsch), unter anderen Bedingungen wird nur Buttersäure gebildet (Borchardt). Das Betain der γ-Aminobuttersäure, das Butyrobetain, ist ebenfalls als bakterielles Abbauprodukt nachgewiesen worden. Brieger isolierte es aus faulem Pferdefleisch und schrieb ihm die Formel $C_7H_{17}NO_2$ zu, doch besitzt das von ihm gewonnene Produkt in seinen Eigenschaften und Salzen mit dem γ-Butyrobetain große Ähnlichkeit, so daß an einer Identität nicht mehr gezweifelt werden kann. Weniger sicher stimmt das Butyrobetain mit dem gleichfalls von Brieger aus den Kulturen von Typhusbazillen dargestellten Typhotoxin und mit dem aus Fäulnisprodukten von Stockfischen abgetrennten Gadinin der gleichen elementaren Zusammensetzung überein.

Typhotoxin $C_7H_{17}NO_2$ aus Kulturen von Typhusbazillen und aus Fleischbrei. Aus der Quecksilberchloridfällung als Platinsalz isoliert. Das Platinat bildet leicht lösliche Nadeln, das Goldsalz schwer lösliche Prismen, Schmelzpunkt 176°. Das Pikrat ist schwer löslich (Unterschied vom Gadinin und Carnitin).

Gadinin $C_7H_{17}NO_2$ im faulen Dorsch (Brieger) und aus gefaultem Leim, aus faulen Heringen durch Destillation (Bocklisch), aus Reinkulturen von Proteus vulgaris aus Fleisch (Carbone). Das Chlorid bildet dicke farblose Nadeln, unlöslich in Alkohol, leicht löslich in Wasser, das Platinat ist schwer löslich in Wasser, Schmelzpunkt 214°, Goldsalz nicht krystallisierend.

Ob das von Kutscher aus normalem Frauenharn gewonnene Reduktonovain ebenfalls identisch mit dem Butyrobetain ist, oder ob es, wie der Entdecker glaubt, eine ungesättigte Verbindung von der Formel



$$HOOC \cdot CH{:}CH \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_3OH$$

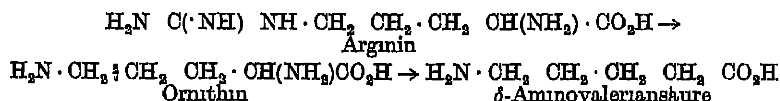
darstellt und aus dem Carnitin durch Verlust eines Moleküls Wasser hervorgegangen ist, bleibt noch unentschieden. Der Nachweis von γ-Butyrobetain als Stoffwechselprodukt des Saugetierorganismus gelang mit Sicherheit zuerst Takeda, der es aus dem Harn phosphorvergifteter Hunde isolierte (vgl Engeland und Kutscher) Später fand es Engeland im Harn von Kaninchen nach Eingabe von Carnitin.

Das Oxybutyrobetain, das Carnitin, ist ein normaler Bestandteil des Saugetiermuskels (Gulewitsch und Krimberg, Krimberg) Im frischen Ochsenfleisch findet es sich zu 0,029 % (Demianowski, Smorodinzew), im Schaffleisch 0,19 % (Smorodinzew), im Pferdefleisch 0,17 % (Smorodinzew). Abwesend ist es im Leberextrakt (Smorodinzew) und in den Extrakten von Ochsennieren (Bebeschin). In den letzteren findet sich an seiner Stelle Glykokollbetain Identisch mit dem Carnitin ist das von Kutscher aus Fleischextrakt isolierte Novain. Der Carnitingehalt von Fleischextrakt beträgt etwa 1,3 % (Gulewitsch und Krimberg). Oblitin, aus Fleischextrakt und Harn isoliert, (Kutscher), ist Carnitinäthylester, welcher sich bei der Isolierung gebildet hatte (Krimberg).

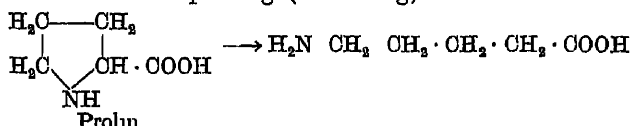
Weniger vollständig bekannt sind die im obigen Schema angegebenen Umwandlungsprodukte der Asparaginsäure Das β-Alanin ist als Fäulnisprodukt der Asparaginsäure (Ackermann) nachgewiesen worden, doch ist es ebenfalls kein beständiges Stoffwechselprodukt der Fäulnisbakterien Abderhalden und Fodor konnten bei der Fäulnis von Asparaginsäure nur Propionsäure und Buttersäure feststellen, ebenso Neuberg und Cappezuoli, sowie Borchardt β-Alanin findet sich auch im Fleischextrakt (Kutscher, Engeland) Vielleicht entstammt es dem Carnosin

(vgl. S. 205), das ja als β-Alanylhistidin ebenfalls ein Derivat des β-Alanins darstellt.

Die erste in der Natur aufgefundene ω-Aminosäure ist die δ-Aminovaleriansäure. Sie wurde von E. und H. Salkowski aus den Fäulnisprodukten von Fibrin und Muskelfleisch isoliert. Sie bildet sich auch bei der Fäulnis von Gelatine (H. Salkowski), bei der Fäulnis von Pankreas (Ackermann) Die Muttersubstanz der δ-Aminovaleriansäure ist das Arginin, dieses verwandelt sich zunächst durch Abspaltung von Harnstoff in Ornithin und geht dann durch reduktive Desamidierung in δ-Aminovaleriansäure über:



δ-Aminovaleriansäure entsteht tatsächlich aus Arginin durch Mischkulturen in glucosehaltiger Nährflüssigkeit, neben Ornithin und Putrescin (Ackermann). Sie bildet sich auch aus Prolin durch reduktive Aufspaltung (Neuberg)



Das der δ-Aminovaleriansäure entsprechende ω-Betain (δ-Valerobetain) ist nur synthetisch dargestellt worden (Willstätter und Kahn). Ebenfalls gelang es nicht, die ε-Aminocapronsäure-ε-Leucin $H_2N(CH_2)_5CO_2H$ als Umwandlungsprodukt des Lysins aufzufinden Bei der Fäulnis von 98 g Lysin erhielt Ackermann vorzugsweise Cadaverin.

Er hält es jedoch für möglich, daß im Mydatoxin Briegers diese Aminosäure vorgelegen hat

Mydatoxin $C_6H_{13}NO_2$ findet sich unter den Fäulnisprodukten menschlicher Leichenteile. Es läßt sich von den übrigen mit alkoholischer Sublimatlösung fällbaren Basen auf Grund seiner großen Löslichkeit in Wasser abtrennen. Es wird dabei von einer Base $C_7H_{17}NO_2$ begleitet, welche sich als Golddoppelsalz abscheiden läßt. Die Base reagiert alkalisch und zersetzt sich bei der Destillation. Das Platindoppelsalz ist in Wasser sehr leicht löslich. Mit Goldchlorid entsteht keine Fällung Die Base zeigt sich gegen weiße Mäuse toxisch, besitzt aber sonst eine geringe Giftigkeit

Das Carnitin. Seine Darstellung erfolgt aus frischem Muskelextrakt oder aus Fleischextrakt. Die Isolierung geschieht ent-

weder nach dem Kutscherschen Verfahren oder nach der Methode von Gulewitsch und Krimberg (vgl. S. 17). Die Synthese ist nur bis zur racemischen Verbindung durchgeführt worden (E. Fischer und Goddertz).

α-Brom-γ-Phthaliminobuttersäure wird durch Kochen mit Wasser und $CaCO_3$ in die γ-Phthalimino-α-oxybuttersäure $C_6H_4(CO)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$ umgewandelt. Aus ihr entsteht bei der Hydrolyse die γ-Amino-α-oxybuttersäure $H_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CO_2H$, welche bei der erschöpfenden Methylierung in die Racemform des Carnitins übergeht.

Das freie Carnitin ist nicht krystallisiert erhalten worden, es reagiert alkalisch und löst sich in Alkohol. Das aus dem Goldsalz dargestellte Carnitin dreht in salzsaurer Lösung das polarisierte Licht nach links. Auf freies Carnitin berechnet sich $[\alpha]_D$ zu $-20{,}91^0$.

Im Organismus des Kaninchens unterliegt das Carnitin einer Reduktion, es bildet sich Butyrobetain (Engeland). Ein Umsetzungsprodukt des Carnitins, das vielleicht mit dem Butyrobetain identisch ist und im Frauenharn aufgefunden wurde, ist das Reduktonovain, vielleicht auch die von Dombrowski isolierte Base $C_7H_{17}NO_2$. Der Carnitinsäureäthylester, das Oblitin, wird im Organismus der Katze in Novain zurückverwandelt. Auch bei bakterieller Spaltung entsteht aus dem Oblitin Carnitin (Kutscher).

Das **Butyrobetain.** Seine Isolierung erfolgt ebenfalls nach der für die Betaine üblichen Methode (vgl. S. 239). Über die Isolierung aus Harn vgl. Takeda. Synthetisch gelangt man zum γ-Butyrobetain durch erschöpfende Methylierung der γ-Aminobuttersäure (Willstätter).

Das Butyrobetain krystallisiert aus Alkohol + Äther in weißen Blättchen, die an der Luft verwittern und wahrscheinlich 3 Moleküle H_2O enthalten. Es erweicht in wasserfreiem Zustand bei ca. 130°, schrumpft dann allmählich zusammen und schäumt bei ca. 220° auf, doch ist dies kein eigentlicher Schmelzpunkt, sondern die sich verflüchtigende Substanz gerät bei dieser Temperatur in das Sieden.

Das **β-Homobetain** wurde als mutmaßliche Beimengung aus der Mutterlauge von Carnitin (Novain) aus Fleischextrakt isoliert (Engeland). Er erhielt es auch bei der Oxydation von Carnitin vgl. (S. 235) mit Calciumpermanganat:

$$\underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3N} \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot COOH \xrightarrow{O_2} \underset{\displaystyle OH}{(CH_3)_3N} \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH + CO_2 + H_2O.$$

Die Darstellung gelingt durch Zusammenbringen von β-Jodpropionsäure mit Trimethylamin (Weiß).

Das freie Homobetain bildet schneeweiße, seidenglanzende, feine Prismen aus Alkohol + Äther. Es ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich. Schmelzpunkt 126° unter Aufschäumen. Beim Kochen mit Wasser ist es beständig, beim Erwärmen mit Alkali wird es in Acrylsäure und Trimethylamin gespalten.

Das **β-Alanin.** Es krystallisiert aus Alkohol + Äther in Tafeln vom Schmelzpunkt 206—207°, es schmeckt süß, sehr leicht löslich in Wasser, wenig löslich in absolutem Alkohol. Zerfällt bei höherer Temperatur in Ammoniak und Acrylsäure In alkalischer Lösung erfolgt diese Spaltung schon bei 37°.

Die **γ-Aminobuttersäure.** Die Säure bildet sich bei der Oxydation von Pyridin (vgl. Abderhalden und Kautsch). Synthetisch gewinnt man sie mittels der Phthalimidsynthese (Gabriel), indem man Brompropylphthalimid mit Cyankali zu Phthalimidbutyronitril umsetzt und dieses mit Schwefelsäure verseift. Die Säure krystallisiert aus Methylalkohol + Äther in Blättchen Schmelzpunkt 183—184° (203° nach Abderhalden und Kautsch), sehr leicht löslich in Wasser Beim Schmelzen zerfällt sie in Pyrrolidon und H_2O, umgekehrt kann man Pyrrolidon in alkalischer Lösung zur γ-Aminobuttersäure aufspalten

Die **δ-Aminovaleriansäure.** Aus den Fäulnisprodukten isoliert man die Säure über die Phosphorwolframsäureverbindung, und zwar geht sie bei der Aufarbeitung nach Kossel und Kutscher in die Lysinfraktion, aus welcher sie durch fraktionierte Krystallisation der Schwermetallsalze abgetrennt werden kann. Synthetisch erhält man sie nach Gabriel, indem man Malonester mit Brompropylphthalimid kuppelt und den entstandenen Phthalimidpropylmalonester mit konzentrierter Salzsäure spaltet.

Die δ-Aminovaleriansäure bildet perlmutterglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 157—158°, sie ist sehr leicht löslich in Wasser, fast unlöslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Äther Die wäßrige Lösung schmeckt adstringierend und gibt kein Kupfersalz und kein Pikrat

Die δ-Aminovaleriansäure zerfällt beim Erhitzen mit festem Natron in CO_2, Butylamin, Ammoniak usw Beim Schmelzen spaltet sie Wasser ab und verwandelt sich in das Piperidon

ε-Aminokapronsäure $C_6H_{13}NO_2$ wurde zuerst von Gabriel durch Spaltung und Verseifung des Phtalimminobutylmalonesters

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\right\rangle N\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot CH\left\langle\begin{matrix}COO-C_2H_5\\COO-C_2H_5\end{matrix}\right.$$ erhalten.

Bequemer darstellbar ist sie nach Wallach aus Cyclohexanon

$$H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2\end{matrix}\right\rangle CO,$$ dessen Oxim $$H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2\end{matrix}\right\rangle C=N\cdot OH$$

sich leicht in das isomere Lactam des ε-Leucins

$$H_2C\left\langle\begin{matrix}CH_2-CH_2-NH\\ \quad\quad\quad\quad\quad |\\CH_2-CH_2-CO\end{matrix}\right.$$ verwandelt. Dieses läßt sich durch Salzsaure in das ε-Leucinchlorhydrat aufspalten Das ε-Leucin ist in Wasser leicht loslich, in Alkohol und Äther sehr wenig loslich. Schmelzpunkt 202—203°. Das Lactam bildet ein aus verdunnter Salzsaure krystallisierendes Chlorhydrat vom Schmelzpunkt 73°.

Während in den α-Betainen trotz der quaternären Natur des Stickstoffs jede Toxizitat erloschen ist, treten bei den ω-Betainen die den Ammoniumbasen eigenen Giftwirkungen wieder auf Das Carboxyl vermag offenbar in der entfernteren Stellung seine neutralisierende Wirkung nicht mehr auszuuben Das β-Homobetain ist ungiftig An Froschen wirkt das Oblitin in Dosen von 0,03 und 0,1 g kaum merklich (Kutscher und Lohmann) Eine Maus wird durch 0,05—0,1 g getotet, wahrend sie 0,025 g Oblitin vertragt 0,6 g bewirken auch am Kaninchen Krankheitserscheinungen An der Katze wird durch 1 g starker Durchfall, Speichelfluß und schließlich Tod verursacht. Nach Zugabe von Oblitin zum überlebenden Katzendarm zeigten sich statt der regelmaßigen Pendelbewegungen Tonusschwankungen und Gruppenbildungen. Der Blutdruck wird durch 4—6 mg Oblitin deutlich herabgesetzt Froschherz und Saugetierherz erschlaffen unter der Wirkung des Oblitins. — Das Carnitin verhält sich im großen ganzen ähnlich wie das Oblitin, doch ist es weniger giftig als dieses 0,5 g rufen am Kaninchen keine merklichen Symptome hervor

Das Butyrobetain besitzt curareartige Eigenschaften (Brieger, Takeda). An Fröschen bewirkt es diastolischen Herzstillstand, letale, subkutane Dosis für Mäuse 15 mg, 5 mg bewirken Durchfall, Dyspnoe, Salivation Die ω-Aminosäuren sind pharmakologisch unwirksam. Hingegen sind die cyclischen Anhydride der Aminobuttersäure und der Aminovaleriansaure, das Pyrrolidon und das Piperidon, giftig (vgl. S 227)

Isolierung und Bestimmung der Betaine und ω-Aminosäuren.

Die Betaine werden bei der Durchführung der Methode von Kossel, Kutscher und Ackermann mit Silbernitrat und Baryt nicht abgeschieden und gelangen deshalb in die Lysinfraktion (vgl. S. 17) Zu ihrer Isolierung können dieselben Methoden verwendet werden, welche S. 86 für das Cholin beschrieben worden sind Bei phytochemischen Untersuchungen ist vorzugsweise das Sublimatverfahren von Schulze angewendet worden (vgl. S 86) Die Trennung des Cholinchlorids vom Betain- und Trigonellinchlorid erreicht man durch kalten absoluten Alkohol, in dem fast nur Cholinchlorid löslich ist Die Trennung des Stachydrins vom Cholin kann beim Vorwiegen des ersteren in gleicher Weise erfolgen. Sonst empfiehlt sich das Verfahren von Stanek, nach dem Cholin in alkalischer Lösung mit KJ_3 fällt, während Stachydrin erst in angesäuerter Lösung eine Fällung gibt (Schulze und Trier) Die Gegenwart von Cholin neben Betainen kann man dadurch erkennen, daß sein Phosphorwolframat in sodaalkalischer Lösung im Gegensatz zu dem des Stachydrins und anderer Betaine nur unvollkommen löslich ist (Yoshimura und Trier) Bei der Isolierung der Betaine aus den kompliziert zusammengesetzten tierischen Extrakten führt das Sublimatverfahren von Schulze nicht ohne weiteres zum Ziele und es ist oft eine langwierige fraktionierte Fällung der Pikrate, Platin-, Gold- und Cadmiumdoppelsalze nötig, um Betaine und andere in der Lysinfraktion vorhandene mit Sublimat fällbare Basen vollständig voneinander zu trennen (vgl. hierzu Kutscher, Ackermann, Engeland). Für die Isolierung der Betaine aus Muskel- und Fleischextrakt ist von Gulewitsch und seinen Schülern auch die Ausfällung mit Krautschem Reagens vielfach mit günstigem Erfolg angewendet worden.

Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Cholin lassen sich diejenigen Betaine, welche schwerer lösliche Chlorhydrate geben, durch absoluten Alkohol leicht von den in diesem Lösungsmittel auch in der Kälte leicht löslichen Cholinchlorhydrat trennen

Das Betainchlorhydrat $C_5H_{11}O_2N \cdot HCl$ bildet monokline Tafeln aus Wasser und Prismen aus Weingeist. Schmelzpunkt 227—228° unter Zersetzung, es ist unlöslich in kaltem absolutem Alkohol

Das Stachydrinchlorhydrat $C_7H_{13}O_2N \cdot HCl$ große durchsichtige Prismen, leicht löslich in Wasser, löslich in 12,7 Teilen absolutem Alkohol bei 17—18°. Schmelzpunkt unter Zersetzung 235° $[\alpha]_D = -26,5°$.

Das Betonicinchlorhydrat $C_7H_{13}O_3N \cdot HCl$ feine Prismen aus Wasser. Es ist sehr leicht loslich in Wasser, loslich in heißem, wenig loslich in kaltem absolutem Alkohol Es reagiert sauer und ist nicht hygroskopisch $[\alpha]_D$ in 0,925%iger waßriger Losung = — 24,79°

Das Turicinchlorhydrat bildet feine Nadeln aus absolutem Alkohol, es schmilzt bei 222° unter Zersetzung $[\alpha]_D$ in 7,10%iger wäßriger Losung = + 24,65°.

Das Trigonellinchlorhydrat $C_7H_7O_2N$ HCl krystallisiert wasserfrei in Saulen und Tafeln, leicht loslich in Wasser, wenig loslich in Alkohol Die Losung reagiert sauer, Schmelzpunkt 257—258°

Das Ergothioneinchlorhydrat $C_9H_{15}O_2N_3S \cdot HCl$ $2 H_2O$, rhombische Krystalle, verliert das Krystallwasser bei 105°, schmilzt entwassert bei 250° Es ist sehr leicht loslich in heißem Wasser und Methylalkohol, leicht loslich in verdunntem Alkohol, $[\alpha]_D = + 88,5°$

Das Carnitinchlorhydrat, $C_7H_{15}O_3N$ HCl strahlig erstarrende krystallinische Masse aus Alkohol, fallt aus Alkohol + Äther

Das Butyrobetainchlorhydrat $C_7H_{15}NO_2 \cdot HCl$ krystallisiert in Nadeln, die in absolutem Alkohol wenig loslich sind, schmilzt bei 200°, bei 195° fängt es an zu sintern, es schmeckt sußsauer

Nachstehend seien noch die zur Isolierung und Charakterisierung vielfach verwendeten Pikrate, Platin- und Golddoppelsalze kurz beschrieben

Pikrate.

Glykokollbetain. $C_5H_{11}O_2N$ $C_6H_2(NO_2)_3OH$, gelbe Nadeln vom Zersetzungspunkt 180—181°

Stachydrin $C_7H_{13}O_2N$ $C_6H_2(NO_2)_3OH$ Rechtwinklig begrenzte Nadeln, ziemlich leicht loslich in Wasser, Schmelzpunkt 195—196°

Trigonellin. $C_7H_7O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$ Prismen, Schmelzpunkt 198—200° Leicht löslich in Wasser und Methylalkohol. Schwer löslich in absolutem Alkohol, fast unloslich in Äther

Herzynin. $C_9H_{15}N_3O_2$ Es bildet ein Dipikrat und ein Monopikrat Das Dipikrat lost sich in 25 Teilen Wasser und krystallisiert in rechtwinkligen, langgestreckten Nadeln mit 2 Molekulen H_2O, welche lufttrocken bei 123—124° schmelzen Außer dem bei 123° schmelzenden Dipikrat, welches 2 Moleküle H_2O enthalt, existiert ein wasserfreies Dipikrat, das bei 205° bis 206° schmilzt Aus Alkohol krystallisiert, schmilzt es bei 213—214°. Das aus dem Dipikrat dargestellte Monopikrat bildet feine, weiche Nädelchen Es schmilzt bei 201—202°.

Butyrobetain Das Pikrat ist leicht löslich

Platinsalze.

Glykokollbetain· $2 C_5H_{11}O_2N \cdot H_2PtCl_6 + 4 H_2O$ regulare, orangefarbige Krystalle Schmelzpunkt 254,5° unter Zersetzung, nach Trier feine Nadeln, die sich beim Stehen in rhombische Tafeln umwandeln, die leicht verwittern.

$2 C_5H_{11}O_2N$ $H_2PtCl_6 + 3 H_2O$ monokline orangefarbige, leicht verwitternde Krystalle. Schmelzpunkt des wasserfreien Salzes 255—260° unter Zersetzung. Nach Jahns krystallisiert dasselbe Salz auch wasserfrei und mit einem Molekul H_2O

5 $C_5H_{11}O_2N$ 4 H_2PtCl_6 reguläre, orangefarbige Krystalle. Schmelzpunkt 246° unter Zersetzung

$C_5H_{11}O_2N$ $PtCl_4 + 3\,H_2O$ reguläre Krystalle, Schmelzpunkt 209° unter Zersetzung, sehr leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol

Stachydrin. $(C_7H_{13}NO_2HCl)_2PtCl_4 + 4\,H_2O$ kleine Krystallaggregate, sehr leicht löslich in Wasser und verdünntem Alkohol, wenig löslich in 80%igem, unlöslich in absolutem Alkohol Schmelzpunkt inkonstant bei 210—220°.

Betonicin: Dichromatische Prismen aus Wasser, meist zu Zwillingen verwachsen, Schmelzpunkt 226° unter Zersetzung.

Turicin $(C_7H_{13}NO_3)_2H_2PtCl_6 + H_2O$ Krystalle, Schmelzpunkt 223° unter Zersetzung

Trigonellin: $[C_7H_7O_2N\ HCl]_2PtCl_4$. Bildet derbe wasserfreie Prismen Trier beschreibt ein Doppelsalz mit 1 Molekül Krystallwasser, welches erst bei höherer Temperatur weggeht

Ergothionein· Orangerot, ziemlich leicht löslich in Wasser

Carnitin. $C_{14}H_{32}N_2O_6Cl_4Pt$ krystallisiert aus Alkohol in sehr kleinen kurzen, orangeroten Prismen, sehr leicht löslich in kaltem Wasser Schmelzpunkt 214—218° unter starker Zersetzung

Butyrobetain $C_{14}H_{32}N_2O_4Cl_6Pt$ hellrote, vier- oder sechsseitig begrenzte Täfelchen und flächenreiche Prismen ohne Krystallwasser aus konzentrierter wäßriger Lösung Es ist in kaltem Wasser ziemlich löslich, in heißem Wasser sehr leicht löslich, in kaltem und heißem Alkohol fast unlöslich. Schmelzpunkt 224—225° unter Zersetzung (Willstätter, Engeland und Kutscher), 225—228° (Takeda), 212—213° (Krimberg)

Myokynin vgl S 223

Golddoppelsalze

Glykokollbetain $C_5H_{11}O_2N \cdot HAuCl_4$ gelbe rhombische Prismen, Schmelzpunkt 230—235°

2 $C_5H_{11}O_2N \cdot HAuCl_4$ hellgelbe reguläre Krystalle Schmelzpunkt 169° unter Zersetzung Nach Bebeschin 204—212°, nach Trier 240°.

$C_5H_{11}O_2N$ $AuCl_3$ lehmgelber Niederschlag, Schmelzpunkt 172—175°

Stachydrin: Bildet vierseitige Blättchen von rhombischem Habitus, wenig löslich in kaltem, ziemlich löslich in heißem Wasser, Schmelzpunkt ca 225°

Betonicin· Krystallisiert aus Wasser in gelben, zu Drusen vereinigten Krystallblättchen, Schmelzpunkt 242° unter Zersetzung.

Turicin· Glänzende zu Drusen vereinigte Prismen aus Wasser. Schmelzpunkt 232° unter Zersetzung.

Trigonellin. $C_7H_7O_2N \cdot HCl \cdot AuCl_3$ entsteht aus Trigonellinchloridlösung mit Goldchlorid im Überschuß bei Wasserbadtemperatur, Schmelzpunkt 198° ohne Zersetzung. Beim Umkrystallisieren aus Wasser oder verdünnter HCl bildet sich das basische Salz $(C_7H_7O_2NHCl)_4(AuCl_3)_3$ vom Schmelzpunkt 185—186° ohne Zersetzung

Herzynin· Das Goldsalz schmilzt bei 184°.

Carnitin: $C_7H_{16}O_3N \cdot AuCl_4$ kleine Nädelchen, schiefe vierseitige, oft unregelmäßig gebildete Täfelchen. Bei langsamen Erkalten der Lösung

wurden zweierlei Krystalle des Goldsalzes erhalten, hellgelbe Nädelchen und viel dunklere, orangefarbene bis zu 1 ccm lange große Nadeln oder Prismen, Schmelzpunkt 153—154°.

Butyrobetain: $C_7H_{16}NO_2 \cdot AuCl_4$ krystallisiert aus Wasser in langen, flachen, glänzenden Nadeln (Willstätter), Schmelzpunkt 176° (Takeda), 182—184° (Krimberg).

Myokynin. Vgl. S. 223

Die ω-Aminosäuren, welche im Gegensatz zu den α-Aminosäuren mit Phosphorwolframsäure schwer lösliche Verbindungen geben, gelangen mit den Betainen in die Lysinfraktion. Mit Sublimat allein bilden sie keine Niederschläge, wohl aber mit Quecksilberchlorid und Natriumacetat (Ackermann).

Der Nachweis des β-Alanins gelingt am einfachsten auf Grund seiner leichten Zersetzlichkeit in Ammoniak und Acrylsäure. Man verwandelt das Betain zu diesem Zwecke in den Äthylester und destilliert denselben, wobei sich die stechenden Dämpfe der Acrylsäure bemerkbar machen (Abderhalden und Fodor).

Das Chlorhydrat des β-Alanins bildet mikroskopische Tafeln vom Schmelzpunkt 122,5°, das Kupfersalz dunkelblaue, rhombische Prismen, das Platinsalz $(C_3H_7O_2N \cdot HCl)_2PtCl_4$ hellgelbe Blättchen aus HCl-haltigem Alkohol.

Die Isolierung der γ-Aminobuttersäure gelingt durch Destillation des Äthylesters (Abderhalden und Kautsch).

Das Chlorhydrat der γ-Aminobuttersäure bildet derbe Prismen aus Alkohol. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol. Seidenartig, federförmig verwachsene Krystalle vom Schmelzpunkt 135—136°. Das Platinsalz $(C_4H_9O_2N \cdot HCl)_2PtCl_4$ bildet große, glänzende Prismen, Schmelzpunkt 220°. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, wenig löslich in Methylalkohol, nur wenig löslich in Alkohol. Das Golddoppelsalz bildet Tafeln vom Schmelzpunkt 138°, es ist löslich in Wasser und Alkohol. Das Pikrat und das Pikrolonat sind leicht löslich.

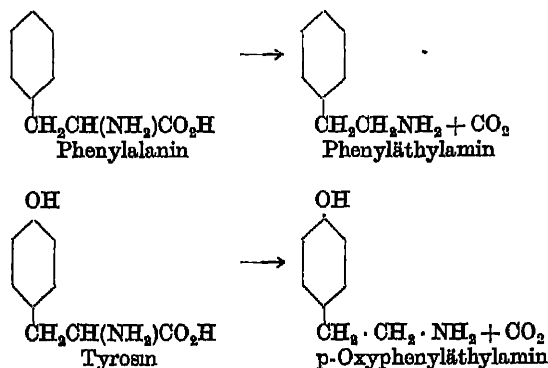
Die δ-Aminovaleriansäure wird aus der Lysinfraktion durch Krystallisation der Edelmetallsalze isoliert (Ackermann).

Das Chlorhydrat bildet rhombische Tafeln oder Prismen, es ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Das Platindoppelsalz $(C_5H_{11}O_2NHCl)_2PtCl_4$ bildet lange rhombische Tafeln. Es ist leicht löslich in Wasser. Das Golddoppelsalz bildet orangefarbene, monokline Krystalle, schmilzt bei 86—87°. Beim Kochen reduziert es sich zu dem Salz $C_5H_{11}O_2N\,AuCl_3$, blaßgelbe, zu sternförmigen Drusen vereinigte, doppelbrechende Krystalle, schwer löslich in kaltem Wasser, wird beim Lösen in Salzsäure in das normale Salz zurückverwandelt.

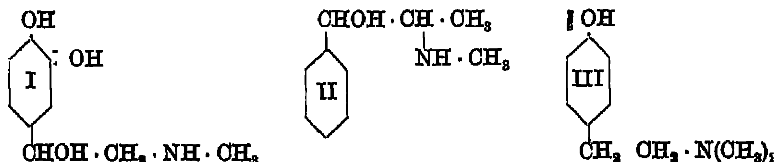
VIII. Gruppe.

Phenylalkyl- und Phenylalkanolamine.

Die biogenen Amine dieser Gruppe sind ausgezeichnet durc das Vorhandensein eines Phenylrestes, durch dessen Eintritt nich nur die chemischen, sondern auch die biologischen und namentlic die pharmakologischen Eigenschaften der aliphatischen Alky und Alkanolamine erheblich verändert werden. Die in der Natu auftretenden fettaromatischen Amine entstammen voraussichtlic dem Eiweiß. Nachgewiesen ist dies aber bis jetzt nur für da Phenyläthylamin und das Oxyphenyläthylamin, welche in de beiden aromatischen Aminosäuren, dem Phenylalanin und der Tyrosin ihre natürliche Vorstufe besitzen

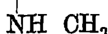


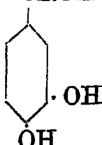
Für die anderen natürlichen Vertreter dieser Gruppe, da Adrenalin (Dioxyphenyläthanolamin) (I), sowie auch für da Ephedrin (II) und das Hordenin (III) ist ein direkter Zusammen hang mit dem Eiweiß noch nicht festgestellt worden.



Die Konstitution der Aminosäure, welche als unmittelbare Vorstufe für das Adrenalin in Betracht käme, wäre die einer 3 4-Dioxyphenyl-α-methylamino-β-oxypropionsäure

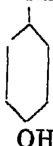






Eine solche Substanz ist weder synthetisch dargestellt, noch in der Natur aufgefunden worden Wohl aber gelang es Guggenheim in der von Torquati aus Vicia faba isolierten stickstoffhaltigen Substanz ein 3 4-Dioxyphenylalanin



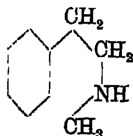




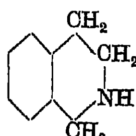
OH

zu erkennen, dessen Konstitution der hypothetischen Adrenalinmuttersubstanz immerhin als recht nahestehend bezeichnet werden muß

Die Phenylalkylamine, und zwar speziell die mit zweigliedriger Seitenkette, können auch als Übergangsstufen zu einfachen Alkaloiden der Isochinolingruppe betrachtet werden Die nahe Verwandtschaft ist durch eine Nebeneinanderstellung der Formeln des Phenyläthylmethylamins und des Tetrahydroisochinolins ohne weiteres ersichtlich

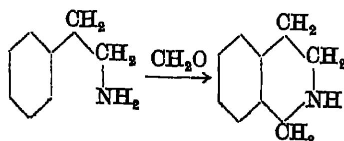


Phenyläthylmethylamin



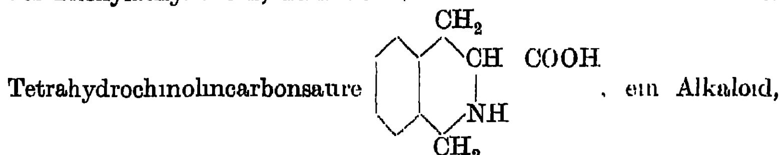
Tetrahydroisochinolin

In der Natur wird sich dieser Übergang wahrscheinlich unter der Mitwirkung von Formaldehyd vollziehen (Pictet und Spengler, Pictet und Gams). Es gelingt z. B Phenyläthylamin in salzsaurer Lösung durch Methylal in Tetrahydroisochinolin überzuführen



Dieselbe Reaktion verläuft auch mit der Muttersubstanz des Phenyläthylamins, dem Phenylalanin Es entsteht dabei eine

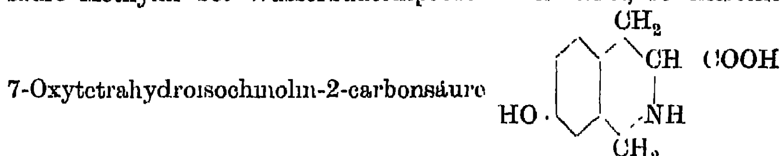
Tetrahydrochinolincarbonsäure



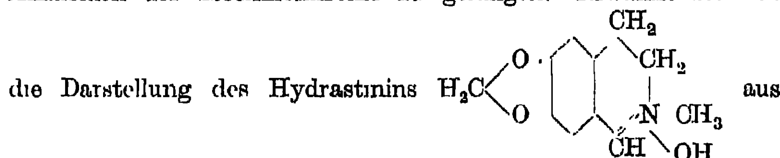
, ein Alkaloid, das in Syndesmon thalictroides vorkommt

Auch am Tyrosin, der Muttersubstanz des p-Oxyphenyläthylamins ließ sich vermittels Formaldehyd eine Ringschließung vollziehen Läßt man auf dessen Lösung in konzentrierter Schwefelsäure Methylal bei Wasserbadtemperatur einwirken, so entsteht

7-Oxytetrahydroisochinolin-2-carbonsäure

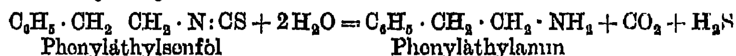


Die Beziehungen zu den Isochinolinalkaloiden sind noch zahlreicher bei jenen Phenylalkylaminen, die wie das Adrenalin einen Brenzkatechinrest enthalten. Tatsächlich ist es auch gelungen, von Dioxyphenylalkylaminen ausgehend, zu einigen wichtigen Alkaloiden der Isochinolinreihe zu gelangen. Erwähnt sei nur die Darstellung des Hydrastinins



aus Homopiperonylamin (Decker) und die Synthese des Papaverins (Pictet und Gams, Pictet und Finkelstein)

Als Derivate der Phenylalkylamine können auch einige Senföle betrachtet werden Diese lassen sich durch hydrolytische Spaltung wieder in die Amine überführen. So liefert das Glykonasturtiin ein in Nasturtium officinalis vorkommendes Senföl bei der Hydrolyse Phenyläthylamin



$$C_6H_5 \cdot CH_2 \quad CH_2 \cdot N{:}CS + 2\,H_2O = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 + CO_2 + H_2S$$

Phenyläthylsenföl Phenyläthylamin

Die chemischen Eigenschaften der Alkylamine variieren weitgehend, je nachdem der Benzolkern oder die Seitenkette substituiert ist. Die Anwesenheit von Phenolhydroxylen bedingt

natürlich eine weit größere Oxydationsfähigkeit. Diese wird ebenfalls erhöht durch die Gegenwart von alkoholischen Hydroxylen in der Seitenkette. Durch diese chemischen Unterschiede sind auch erhebliche Differenzen im biochemischen und pharmakologischen Verhalten bestimmt.

Bei den Phenylalkylaminen sind die pharmakologischen Eigenschaften, welche bereits bei den höheren Gliedern der Alkylamine sich zeigten und die von Barger und Dale als sympathomimetisch bezeichnet worden sind, viel markanter ausgeprägt, sie erreichen ihr Optimum im Adrenalin, dessen Konstitution offenbar die günstigsten physikalisch chemischen und biochemischen Bedingungen schafft, um einen der Sympathicusreizung analogen Effekt zu erzielen. Jede Änderung der Zusammensetzung, welche andere Phenylalkylamine dem Adrenalin in chemisch konstitutioneller Hinsicht nähert, bedingt eine Vervollkommnung der sympathomimetischen Wirksamkeit.

Phenyläthylamin.

Wie Alanin durch Decarboxylierung in Äthylamin übergeht (vgl. S. 33) verwandelt sich sein Phenylhomologes, das Phenylalanin, in das Phenyläthylamin. Die Anwesenheit des Benzolringes scheint die Beständigkeit der Decarboxylierungsprodukte eher zu erhöhen, wenigstens ist Phenyläthylamin viel häufiger und auch früher beobachtet worden, als Äthylamin. Nencki hat die Base zuerst nach fünftägiger Fäulnis eines Gemenges von Gelatine und Ochsenpankreas bei 40° isolieren und charakterisieren können. Er nannte sie Collidin. Dieselbe Base fanden Janneret in faulem Leim, Gautier und Oechsner de Coninck in faulen Fischen. Erst nach der Entdeckung des Phenylalanins durch Schulze und Barbieri ist es Spiro gelungen, der Nenckischen Base mit Sicherheit die Konstitution des β-Phenyläthylamins zuzuschreiben. Späterhin ist die Bildung von Phenyläthylamin wiederholt bei der bakteriellen Zersetzung von Eiweiß beobachtet worden. Emmerling fand es bei dreiwöchentlicher anaerober Fäulnis von Fibrin durch Streptococcus longus. Winterstein und Bissegger machten seine Entstehung bei der Reifung des Emmentalerkäses wahrscheinlich, und Barger und Walpole fanden es unter den Fäulnisprodukten von Pferdefleisch.

In höheren Pflanzen ist bis jetzt Phenyläthylamin nur von Le Prince und von Grawford mit einiger Sicherheit in der

Mistel nachgewiesen worden. Im Autolysat von Boletus edulis fand es Reuter. Da aber Phenyläthylamin immerhin durch die oxydativen Kräfte der lebenden Zelle ziemlich leicht desamidiert und oxydiert wird (vgl. weiter unten), so kann man auch da, wo Umwandlungsprodukte, wie Phenyläthylalkohol und Phenylessigsäure, auftreten, auf eine intermediäre Entstehung von Phenyläthylamin schließen. In der gleichen Weise läßt sich auch das Vorkommen von Phenyläthylsenföl in der Resedawurzel und Nasturtium officinalis deuten (Bertram und Walbaum).

Identisch mit dem Phenyläthylamin sind wahrscheinlich einige Basen der Zusammensetzung $C_8H_{11}N$ und $C_8H_{13}N$, die bei der Fäulnis von Eiweißmaterial von Gautier und Etard erhalten worden sind.

Base $C_8H_{11}N$ aus faulem Oktopusfleisch (Oechsner de Coninck). Unangenehm riechendes Öl, wenig löslich in Wasser, löslich in Äther, Alkohol und Aceton. Kochpunkt 202°. Chlorhydrat und Bromhydrat sind leicht löslich. Das Platinat dunkel orangegelbes Pulver, sehr wenig löslich in kaltem, leicht löslich in heißem Wasser, Chloraurat hellgelb, Platin- und Golddoppelsalz zersetzen sich in der Wärme.

Base $C_8H_{11}N$ aus Fibrin bei der Zersetzung durch Streptokokken (Emmerling). Pyridinartig riechender Sirup. Das Platinat ist leicht löslich, das Pikrat bildet Nadeln.

Hydrocollidin $C_8H_{13}N$. Aus faulen Makrelen-, Pferde- und Rindfleisch (Gautier und Etard). Die im Vakuum eingedampfte Fäulnisflüssigkeit wurde mit Äther extrahiert, der Ätherrückstand mit verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und von abgeschiedenen Fettsäuren getrennt, worauf nach Alkalinisierung mit Kalilauge die Base abermals in ätherische Lösung übergeführt wurde. Die Trennung von beigemengtem Scombrin erfolgte mittels des Platinsalzes. Farbloses nach Hollunder riechendes Öl. Siedepunkt 210°. Das Chlorid ist löslich in Alkohol und Wasser, Platinat wenig löslich, Chloraurat leicht löslich und leicht reduzierbar.

Homologe des Phenyläthylamins sind vielleicht die Basen $C_9H_{13}N$, $C_{10}H_{13}N$ und $C_{10}H_{15}N$, die zwar von ihren Entdeckern als Pyridinderivate angesprochen wurden.

Parvolin $C_9H_{13}N$ aus faulem Pferdefleisch und faulen Makrelen (Gautier und Etard). Bernsteinfarbene nach Weißdorn riechende, in Wasser nur wenig lösliche Flüssigkeit, das Chloraurat ist sehr leicht löslich, das Platinat schwer löslich und zersetzlich.

Coridin $C_{10}H_{13}N$ aus 5 monatlicher Fäulnis von Fibrin (Guareshi und Mosso), alkalisch reagierendes, schwach pyridinartig riechendes, an der Luft verharzendes Öl. In Wasser wenig löslich, Platinat in Wasser und Alkohol schwer löslich.

$C_{10}H_{15}N$ aus den Fäulnisprodukten der Seespinne (Oechsner de Coninck) vielleicht identisch mit der obigen Base; gelbliche, klebrige, rasch verharzende Flüssigkeit, Kochpunkt 230° ohne Zersetzung, wenig

löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol. Chlorid gelbe zerfließliche Nadeln, Platinat in Wasser unlöslich.

$C_{10}H_{17}N$ Durch Züchtung eines aus faulen Zwiebeln isolierten Bacteriums auf Pepton-, Agar-Agar (Griffith) Zerfließliche, mikroskopische, prismatische Nadeln, löslich in Wasser, Chloroform und Alkohol. Das Platinat ist schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in Alkohol

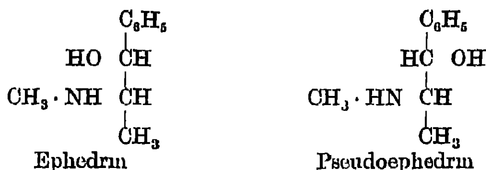
Zur Darstellung des Phenyläthylamins geht man vom Benzylcyanid $C_6H_5 \cdot CH_2CN$ aus, welches durch Umsetzung von Benzylchlorid $C_6H_5CH_2Cl$ mit Cyankali beim Kochen in alkoholischer Lösung leicht erhältlich ist Man reduziert das Nitril in alkoholischer Lösung mittels Natrium, säuert mit Salzsäure an, destilliert den Alkohol ab, nimmt in Wasser auf, macht natronalkalisch und löst das abgeschiedene Phenyläthylamin in Äther, nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibt das Phenyläthylamin als Öl (Johnson und Guest, Wohl und Berthold)

Das Phenyläthylamin ist ein farbloses Öl, vom spez Gew. 0,9580 bei 24°, ziemlich löslich in Wasser mit stark alkalischer Reaktion, sehr leicht löslich in Alkohol und Äther Es siedet bei gewöhnlichem Druck bei 198° ohne Zersetzung Mit Wasserdampf ist es flüchtig

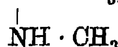
Das Phenyläthylsenföl $C_6H_5\ CH_2CH_2N\ CS$ kommt als Glucosid im Resedawurzelöl und in Nasturtium officinalis vor (Bertram und Walbaum) Aus 1300 kg Resedawurzeln ließen sich mit Wasser 300 g überdestillieren Das Öl ist in Petroläther löslich und besitzt eine geringe spezifische Drehung Es siedet unter Zersetzung bei 255° Das Benzylsenföl $C_6H_5CH_2N \cdot CS$, welches als Glucosid in Tropaeolum maius auftritt, läßt sich in analoger Weise als Derivat des Benzylamins betrachten

Als Homologe des Phenyläthylamins, und zwar als 1-Phenyl-1-oxy-2-methylaminopropan $C_6H_5 \cdot \overset{*}{C}H \cdot (OH) \cdot \underset{\displaystyle NH \cdot CH_3}{\underset{|}{\overset{*}{C}H}} \cdot CH_3$ sind in neuester Zeit auch das **Ephedrin** und das **Pseudoephedrin** erkannt worden (Schmidt, Emde, Rabe, vgl auch Mannich und Thiele) Beide Basen finden sich in Ephedra vulgaris (Nagai, Merck, Ladenburg und Ölschlägel) Sie sind strukturidentisch. Ihre Verschiedenheiten sind durch stereoisomere Verhältnisse bedingt, welche auf dem Vorhandensein der beiden in der Formel mit * bezeichneten Kohlenstoffatomen beruhen, und zwar liegt nach Gadamer und Schmidt die Ursache der Stereoisomerie

namentlich in einer verschiedenen räumlichen Stellung des alkoholischen Hydroxyls, vgl. nachstehende Formeln.



Es liegen darnach zwei asymmetrische Systeme vor, das eine ist durch das in 2-Stellung befindliche asymmetrische Kohlenstoffatom bedingt, das andere durch das in 1-Stellung zum Phenylrest stehende. Das erstere asymmetrische System ist rechtsdrehend, es findet sich auch in dem 2-Methylaminopropan $C_6H_5CH_2 \cdot CH \cdot CH_3$,



welches durch Reduktion des Pseudoephedrins und des Ephedrins hervorgeht, und das gleichfalls eine rechtsdrehende Verbindung darstellt. Beim Ephedrin addiert sich zu diesem rechtsdrehenden System das linksdrehende der asymmetrischen Carbinolgruppe, während beim Pseudoephedrin die durch die Carbinolgruppe hinzugebrachte asymmetrische Komponente ebenfalls rechtsdrehend wirkt.

Zur Darstellung des Ephedrins und Pseudoephedrins wird das Kraut der Pflanze mit Alkohol ausgezogen. Der Alkoholextrakt wird ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand des Chloroformextraktes wird in das salzsaure Salz verwandelt und aus Alkohol + Äther umkrystallisiert. Die Base wird durch Carbonate in Freiheit gesetzt und läßt sich durch Äther extrahieren. Das Ephedrin ist in kaltem Wasser wenig löslich, in Alkohol und Äther leicht löslich. Es schmilzt bei 38—40°, $[\alpha]_D^{20} = -6{,}3°$. Das Pseudoephedrin krystallisiert aus Alkohol in Tafeln. Schmelzpunkt 117°. Es besitzt einen angenehmen blumigen Geruch. $[\alpha]_D$ in ca. 5%iger alkoholischer Lösung $= +49{,}07°$ (Flächer).

Phenyläthylamin wird im tierischen Organismus entsprechend dem S. 25 für das Trimethylamin gegebenen Schema desamidiert und oxydiert. Bei den Oxydationsversuchen in der überlebenden Leber konnte Phenyläthylalkohol als intermediäres Abbauprodukt nicht gefaßt werden, wohl aber bildete sich quantitativ Phenylessigsäure. Da auch Phenyläthylalkohol in der Säugetierleber

vollständig in Phenylessigsäure verwandelt wird, so ist die intermediäre Entstehung dieses Produktes wahrscheinlich. Ob sich dabei primär Phenylacetaldehyd bildet, welcher durch die in der Leber enthaltene Aldehydmutase (Parnas) eine Cannizzorische Umlagerung in Phenyläthylalkohol und Phenyläthylessigsäure erfährt, ist unentschieden. In der Hefe scheint ein derartiges, den Phenylacetaldehyd umlagerndes Ferment vorzukommen (Neuberg und Welde). Phenyläthylalkohol entsteht auch direkt aus Phenylalanin bei der Einwirkung von Mikroorganismen, wahrscheinlich unter intermediärer Bildung von Phenyläthylamin. Sein verbreitetes Vorkommen in ätherischen Ölen (Rosenöl) ist vielleicht auf eine ähnliche Entstehungsweise zurückzuführen.

Per os verabreichtes Phenyläthylamin ist relativ wenig giftig. Auch nach Eingabe von 3 g des Chlorhydrates an ein mittelschweres Kaninchen wurden keine merklichen Vergiftungssymptome beobachtet. Unzersetztes Phenyläthylamin oder Phenyläthylalkohol ließ sich im Harn auch nach Verabreichung hoher Dosen nicht feststellen (Guggenheim und Löffler).

Die S. 43 beschriebenen sympathomimetischen Symptome — Pupillenerweiterung, Blutdrucksteigerung, Erschlaffung der Harnblase (Katze), Hemmung des Tonus und Rhythmus des virginellen Katzenuterus — finden sich beim Phenyläthylamin in derselben, jedoch viel ausgesprocheneren Weise als bei den aliphatischen Aminen. Die zweigliedrige Kette erwies sich als optimal, eine Verlängerung — Phenylpropylamin —, wie eine Verkürzung — Benzylamin, Anilin — hatte eine erhebliche Abschwächung der Wirkung zur Folge. Es zeigte sich also, dieselbe Erscheinung wie beim Imidazolyläthylamin (vgl. S. 196), sie wird auch beim Oxyphenyläthylamin (vgl. S. 259) wiederkehren. Auch eine Verschiebung der Aminogruppe aus der 2- in die 1-Stellung zum Benzolrest — α-Phenyläthylamin — vermindert die Wirksamkeit in erheblichem Maße. Die sekundäre Base, — Phenyläthylmethylamin — und die Alkanolamine, — Phenyläthanolamin und Phenyläthanolmethylamin — wirken etwa gleich stark wie Phenyläthylamin (Barger und Dale).

Ephedrin, Phenyl-(2)-Methylaminopropanol-(1) ist ziemlich giftig. Bei subkutaner Darreichung beträgt die letale Dosis pro 1 kg Kaninchen 0,3—0,46 g und pro 1 kg Hund 0,72 g. Charakteristisch ist die mydriatische Wirkung, die sowohl bei

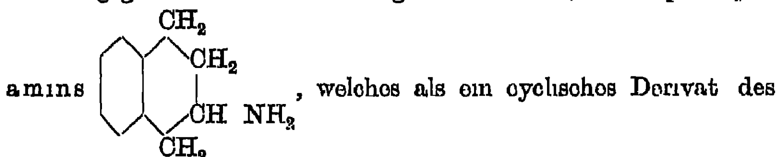
subkutaner Verabreichung, wie beim Eintraufeln in den Konjunktivalsack eintritt, dagegen wirkt das Pseudoephedrin nicht beim Auftropfen, wohl aber nach oraler Eingabe (Ladenburg und Ölschlagel). Atem und Puls werden durch das Ephedrin bedeutend verstärkt, um spater ohne Verlangsamung plötzlich stillzustehen. Der Blutdruck wird anfangs herabgesetzt, spater treten klonische Krämpfe ein, wahrend welcher ein Druckanstieg erfolgt

Die Einführung einer Ketogruppe in den Alkylrest, — Aminoacetophenon — setzt die Blutdruckwirkung der Base ebenfalls herab (Barger und Dale) Infolge seiner mydriatischen Wirkung soll es sich als Atropin- bezw Homoatropinersatz verwenden lassen (Pitini und Paterno)

Nach Barbour und Frankel ist die Blutdruckwirkung des Phenylathylamins im wesentlichen auf eine Beeinflussung der Herztatigkeit zuruckzuführen Versuche am uberlebenden Frosch-, am isolierten Katzen- und Kaninchenherz führten zu dem Schluß, daß Phenyläthylamin ein Gift fur den Herzmuskel ist, welches ihn in kleinen Mengen anregt, in großen lähmt. In allen Dosierungen scheint es die Verengerung der Kranzgefaße anzuregen, nach großen Dosen folgt dieser Wirkung eine Erschlaffung.

Die Wirkung der quaternaren Base — Phenylathyltrimethyliumhydroxyd — ist von curareartigem Typus und mit der der primären, sekundaren und tertiären Alkylamine nicht direkt vergleichbar.

Hingegen besitzt die Wirkung des Tetrahydronaphthylamins



, welches als ein cyclisches Derivat des Phenylathylamins angesehen werden kann, große Ähnlichkeit mit der Wirkung dieser Base. Es wirkt erregend auf die Vaguszentren und zentral und peripher erregend auf sympathisch innervierte glatte Muskelfasern. Dies sind, mit Ausnahme der Darmmuskulatur, solche, welche fördernde sympathische Impulse erhalten. Die Blutdruckwirkung ist stärker als die des Phenylathylamins. Die Blutgefaße zeigen starke Konstriktion in den Extremitaten, schwache im Splanchnikusgebiet. Auf die Drüsen (Speichel-

drüse, Pankreas) wird kein Einfluß ausgeübt (Jonescu) Auf eine Reizung des Wärmezentrums ist die bekannte fiebererzeugende Wirkung des β-Tetrahydronaphthylamins zurückzuführen Sie wird durch Ergotoxin nicht aufgehoben, sondern verstärkt (Cloetta und Waser) Nach subkutaner Injektion und in der überlebenden Leber wirkt es wie Adrenalin infolge sympathischer Reizung zuckermobilisierend (Morita) Die beiden optischen Antipoden des β-Tetrahydronaphthylamins und die racemische Verbindung zeigen keinen Unterschied in ihrer physiologischen Wirkung

Eine raschere und kräftigere Fieberwirkung als das β-Tetrahydronaphthylamin besitzt sein N-Methylderivat, das β-Tetrahydronaphthylmethylamin Das N-Äthylderivat wirkt dagegen ungefähr gleich stark, wie β-Tetrahydronaphthylamin Eine einmalige Injektion von β-Tetrahydronaphthylamin immunisiert die Tiere gegen die fiebererzeugende Wirkung einer nachfolgenden Injektion von β-Tetrahydronaphthylamin, -methyl- und äthylamin Die Monomethylverbindung immunisiert dagegen nur für sich selbst und für die Monoäthylverbindung, letztere nur für sich selbst — Die Anlagerung von Acylgruppen an das β-Tetrahydronaphthylamin bewirkt eine Umkehrung von dessen Wirkungsweise. Das Acetyl-β-tetrahydronaphthylamin verursacht z B am Warmblüter Pupillenverengerung, geringen Abfall der Temperatur und des Blutdruckes, also gerade die gegenteiligen Effekte wie β-Tetrahydronaphthylamin Ein ähnliches Verhalten zeigen auch die Formyl- und die Benzoylverbindung, sowie die, durch Anlagern negativer Gruppen, wie $-COO \cdot C_2H_5$, $-CO \cdot NH \cdot C_6H_5$, $-CS \cdot NH \cdot C_6H_5$, $-CS \cdot NH \cdot C_2H_5$ entstehenden Verbindungen Bei am N alkylierten und acylierten Verbindungen machte sich eine Kombination der Grundwirkungen der beiden reinen Monosubstitutionsprodukte geltend So erzeugte Injektion von Methylacetyl- und Methylformyl-β-tetrahydronaphthylamin, sowie Äthylacetyl-β-tetrahydronaphthylamin beim Kaninchen einesteils Pupillenerweiterung (Wirkung der Monomethylverbindung), andererseits Senkung der Temperatur (Wirkung des Monoacetyl-β-tetrahydronaphthylamins) Offenbar wird ein Teil der Substanz im Organismus des Warmblüters verseift Es entsteht dabei eine gewisse Menge des Monomethylderivates oder selbst des β-Tetrahydronaphthylamins, die nicht nur genügt, die myotische Wirkung der Acetyl- oder der Formylgruppe aufzuheben, sondern

sie sogar ins Gegenteil zu verwandeln. Sie ist aber ungenügend, um auch auf die Temperatur einzuwirken (Cloetta und Waser).

Charakteristisch für das Phenyläthylamin und seine Homologen ist nach Bry eine Beeinflussung der Atmung, die speziell einer zentralen Wirkung zugeschrieben wird. Nach einer kurzen Phase der Atmungsbeschleunigung tritt eine mehr oder weniger andauernde Periode der Verlangsamung ein, die nur allmählich wieder in den normalen Rhythmus übergeht. Auch das Methylaminohydrinden, das ebenfalls als ein cyclisches Derivat des Phenyläthylamins gelten kann, besitzt diese Eigenschaft in ausgesprochenem Maße. Die Wirkung auf die glatte Muskulatur (Uterus) ist bei dieser Verbindung gleichfalls sehr ausgeprägt, jedoch fehlt eine Beeinflussung des Blutdruckes.

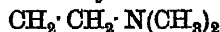
p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin).

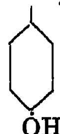
Auch das Decarboxylierungsprodukt des Tyrosins ist zuerst als unbekannte Base, und zwar als Mydin $C_8H_{11}NO$ von Brieger aus faulen menschlichen Leichen, sowie aus Typhuskulturen, die auf peptonisiertem Serumalbumin gezüchtet waren, isoliert worden. Auch neuerdings ist das p-Oxyphenyläthylamin als Fäulnisprodukt bei der Zersetzung von Pferdefleisch wieder aufgefunden worden (Barger und Walpole). Ein Produkt bakterieller Tätigkeit ist wahrscheinlich auch das von Emmerson bei lange fortgesetzter Selbstverdauung des Pankreas und das von Langstein bei prolongierter peptischer Verdauung von Hühnereiweiß erhaltene p-Oxyphenyläthylamin, denn trotz der verwendeten Antiseptica erscheint in diesen beiden letzteren Fällen die Mitwirkung von Bakterien nicht ausgeschlossen. Einem ähnlichen bakteriellen Abbau des Tyrosins verdankt auch das von Winterstein und Küng im reifen Emmentalerkäse aufgefundene p-Oxyphenyläthylamin seine Entstehung. Es findet sich nach F. Ehrlich und Lange im normalen ausgereiften Käse in nicht unbeträchtlicher Menge. Aus 1,8 kg Emmentalerkäse konnte z. B. 1,37 g p-Oxyphenyläthylamin in Substanz gewonnen werden. Welcher Erreger aus der gemischten Bakterienflora des gereiften Käses diese Umwandlung des Tyrosins herbeiführt, ist noch nicht festgestellt. F. Ehrlich gelang es jedoch aus Käse ein aminbildendes Bakterium rein zu züchten, welches wahrscheinlich zu dem von Freudenreich beschriebenen stäbchenförmigen Milchsäurebak-

terien der Gruppe des Bacillus casei gehört. Doch scheinen auch hier verschiedene Bakterienarten zur Decarboxylierung von Tyrosin befähigt zu sein. Barger und Walpole konnten Tyrosin durch ubiquitare Fäulniserreger mit allerdings sehr geringer Ausbeute (ca. 0,3%) in p-Oxyphenyläthylamin verwandeln. Vermittels Bact coli commune kann man dagegen bis zu 70% des verwendeten Tyrosins als p-Oxyphenyläthylamin erhalten, während Bacillus proteus wenig oder kein Tyramin bildet (Sasaki).

Einem höheren Pilz (Claviceps purpurea) verdankt das im Mutterkorn vorkommende p-Oxyphenyläthylamin seine Entstehung (Barger). Intermediär mag es sich bei der Bildung des als Gärungsprodukt allgemein verbreiteten Tyrosols (F Ehrlich) beim Stoffwechsel der Hefepilze gebildet haben Auch höhere Pflanzen scheinen zur Decarboxylierung des Tyrosins befähigt zu sein; so ist es Crawford und Watanabe gelungen, in verschiedenen amerikanischen Mistelarten (Phoradendron flavescens, Phoradendron villosum, Phoradendron californicum) p-Oxyphenyläthylamin nachzuweisen. In Viscum album jedoch scheint neben der von Leprince beobachteten, wahrscheinlich mit Phenyläthylamin identischen Base $C_8H_{11}N$ kein p-Oxyphenyläthylamin aufzutreten. Offenbar ist die Bildung dieses Amins auch abhängig von der Wirtspflanze, auf welcher sich die parasitäre Phanerogame entwickelt

Als tierisches Stoffwechselprodukt tritt das p-Oxyphenyläthylamin im Speichelsekret des Tintenfisches auf (Henze). Von großem Interesse ist auch die Entstehung eines N-Dimethylderivates



des p-Oxyphenyläthylamins, des Hordenins  in den Keim-

OH

lingen der Gerste (Léger, Gaebel). In ungekeimter Gerste findet sich diese Base noch nicht (Torquati) Der größte Hordeningehalt zeigte sich in den ersten vier Tagen der Keimung; er beträgt in den Wurzelchen ca. 0,4—0,45% der Trockensubstanz, im Keimling 0,10%. Der Hordeningehalt nimmt mit zunehmendem Alter der Keimpflanzen ab Nach 25 Tagen ist er gleich Null. Bei der Keimung der Samen von Weizen, Erbsen und Lupinen konnte kein Hordenin gefunden werden

Als Homologe bezw Isomere des p-Oxyphenylathylamins betrachtet Gautier drei verschiedene Basen C_7H_8NO, $C_9H_{11}NO$, $C_9H_{13}NO$, welche er aus den Zersetzungsprodukten des Lebertrans neben Isoamylamin zu isolieren vermochte In der einen von ihnen, $C_9H_{13}NO$, vermutet er ein Abbauprodukt des Ratanins, einer dem Tyrosin homologen Aminosaure, doch sind alle diese drei Produkte sehr wenig und ungenau charakterisiert Ein ahnliches Abbauprodukt gewannen Blau sowie Goldschmiedt aus Surinamin

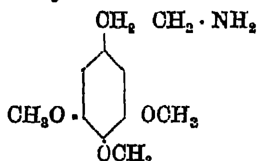
$CH_2CH(NH \cdot CH_3)CO_2H$



OH

(N-Methyltyrosin), beim Erhitzen uber den Schmelzpunkt In der entstehenden Base wurde demnach p-Oxyphenyläthylmethylamin $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2CH_2NH \cdot CH_3$ vorliegen

Nach den in neuester Zeit gemachten Angaben von Spaet sind auch zwei der von Heffter isolierten Kakteenalkaloide, das Anhalin und das Mezcalin, als Derivate des p-Oxyphenylathylamins aufzufassen, und zwar soll das Anhalin $C_{10}H_{17}NO$ identisch sein mit dem Hordenin. Das Mezcalin $C_{11}H_{17}NO_3$ dagegen ist Trimethoxyphenyläthylamin



Mit Hinblick auf das Vorkommen von p-Oxyphenylathylaminbildenden Fäulniserregern in der Darmflora (Sasaki, Berthelot) scheint es moglich, daß das p-Oxyphenyläthylamin auch im Organismus der höheren Tiere und des Menschen auftritt. Da aber das p-Oxyphenyläthylamin im Organismus der Säugetiere auch noch in ziemlich hohen Dosen rasch verändert wird, kann ein solches Auftreten nur ein vorübergehendes sein (vgl. S. 259). Auch ein Übertritt der Base in den Harn ist aus den gleichen Gründen sehr wenig wahrscheinlich und würde nur durch ein volliges Darniederliegen der oxydativen Funktionen und eine profuse Überschwemmung des Organismus mit Aminen erklärbar sein.

Der bakterielle Abbau des Tyrosins kann unter geeigneten Umstanden gute Ausbeuten liefern Trotzdem wird man zur

Gewinnung dieser Base den biochemischen Weg vermeiden, da der Verlauf der bakteriellen Decarboxylierung von vielen Nebenumständen abhängig ist, die man wenigstens zur Zeit noch nicht überblickt. Im Gegensatz zu anderen Aminosäuren verläuft die chemische Decarboxylierung beim Tyrosin äußerst günstig. Schon beim Erhitzen über den Schmelzpunkt werden merkliche Mengen der Base gebildet. Am besten verfährt man wohl nach F. Ehrlich und Pistschimuka.

Synthetisch ist man auf verschiedenen Wegen zum p-Oxyphenyläthylamin und seinen Homologen gelangt. Als Ausgangspunkt der Synthese wählt man entweder das Oxybenzylcyanid $HO \cdot C_6H_4CH_2CN$ (Barger, Barger und Walpole, Barger und Ewins), das Phenyläthylamin (Barger und Walpole), die p-Oxyphenylpropionsäure $HO \cdot C_6H_4CH_2CH_2COOH$ (Barger und Walpole, Bayer, Rosenmund) oder den p-Anisaldehyd (Rosenmund).

Aus den in der einen oder anderen Weise gewonnenen Salzen des p-Oxyphenyläthylamins wird die freie Base durch Zugabe der berechneten Menge Alkali oder überschüssigem Ammoniak in nicht zu verdünnter wäßriger Lösung ausgeschieden. Sie bildet hexagonale Blättchen oder Nadeln aus Benzol oder Xylol, Schmelzpunkt 160—161°. Siedet bei 2 mm Druck bei 160—163°, bei 8 mm Druck bei 175—181°. Die Base löst sich in 10 Teilen siedendem Alkohol, sie ist wenig löslich in Wasser und Äther, ziemlich löslich in heißem, wenig löslich in kaltem Xylol, löslich in Amylalkohol und Toluol. Die wäßrige Lösung reagiert lackmusalkalisch.

Das **Hordenin** (p-Oxyphenyläthyldimethylamin) $OH \cdot C_6H_4CH_2CH_2N(CH_3)_2$ läßt sich aus Malzkeimen bei sodaalkalischer Extraktion mit Äther extrahieren (Léger, Gabel). Die lufttrockenen Keime zeigen einen Gehalt von 0,2‰. Synthetisch gewinnt man es durch Methylierung von p-Oxyphenyläthylamin (Rosenmund, Bayer) oder besser nach einem von Barger ausgearbeiteten Verfahren, das vom Phenyläthylchlorid ausgeht.

Die freie Base bildet rhombische, stark doppelbrechende, farblose Prismen aus Alkohol, Schmelzpunkt 117,8° (korr.); bei 140° bis 150° sublimiert es, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Äther, weniger löslich in Benzol, wenig löslich in Toluol und Xylol, fast unlöslich in Petroläther. Die Salze, mit Ausnahme des Chlorhydrates krystallisieren leicht aus wäßriger Lösung.

Die Untersuchungen von Ewins und Laidlaw haben über das Verhalten von p-Oxyphenyläthylamin und seiner N-Homologen im Säugetierorganismus wertvolle Aufschlüsse gebracht. Die nicht sehr giftigen Basen unterliegen wie das Phenyläthylamin (vgl. S. 249) vorzugsweise einer oxydativen Umwandlung, deren Endprodukt die Oxyphenylessigsäure darstellt, bis zu 40% des verabreichten Amins können in Form dieser Säure aus dem Harn der Versuchstiere isoliert werden. Sie findet sich darin entweder in freiem Zustande, oder gepaart mit Glykokoll als Oxyphenylacetursäure. Unverändertes Amin wird im Harn nicht ausgeschieden. Diejenige Menge (60%), welche nicht als Oxyphenylessigsäure wiedergewonnen werden konnte, ist offenbar einer weitergehenden Oxydation anheimgefallen. Daß die Oxyphenylessigsäure nicht unverändert den Organismus passiert, sondern noch weiter oxydiert werden kann, ist bereits von Schotten und von E. und H. Salkowski festgestellt worden. Es sind aber Anhaltspunkte vorhanden, daß ein Teil des Oxyphenyläthylamins überhaupt nicht über die Oxyphenylessigsäure oxydiert wird. In Perfusionsversuchen am überlebenden Herzen verschwand das zur Perfusionsflüssigkeit zugesetzte p-Oxyphenyläthylamin, ohne daß in der Perfusionsflüssigkeit p-Oxyphenylessigsäure oder eine andere die Millonsche Reaktion gebende Substanz nachzuweisen war. Eine intermediäre Bildung von p-Oxyphenylessigsäure erschien in diesem Fall ausgeschlossen, weil diese Säure am überlebenden Herzen bei der Durchströmung kaum verändert wird.

In der überlebenden Leber hingegen findet eine fast quantitative Umwandlung des Amins zu p-Oxyphenylessigsäure statt. Die Verbrennung bleibt bei dieser Stufe stehen. Eine mittelgroße Kaninchenleber oxydiert pro Stunde 120 mg p-Oxyphenyläthylamin und liefert dabei ca. 100 mg p-Oxyphenylessigsäure. Die Umwandlung erfolgt hier über den Alkohol, das Tyrosol, welches von Guggenheim und Löffler in geringer Menge neben der Säure isoliert werden konnte. Der überlebende Uterus vermag bei der Perfusion des in Ringerlösung gelösten p-Oxyphenyläthylamins p-Oxyphenylessigsäure zu bilden. Hingegen ist die Lunge hierzu nicht imstande. Es scheint, daß vorzugsweise die sympathisch innervierten Organe, auf welche das p-Oxyphenyläthylamin ja hauptsächlich einwirkt (vgl. S. 259), auch die chemische Umwandlung herbeiführen.

Die am Stickstoff methylierten Derivate des p-Oxyphenyläthylamins, das N-Methyl-p-oxyphenyläthylamin und das

Hordenin, werden nur zum geringen Teil in Oxyphenylessigsäure verwandelt, und zwar das tertiäre noch weniger als das sekundäre. Ein großer Teil der verabreichten Basen ist aber auch hier nicht mehr nachweisbar. Sie sind wahrscheinlich einem anderen nicht zu Oxyphenylessigsäure führenden Oxydationsprozeß anheim gefallen.

Einen ähnlichen Abbau erleidet das p-Oxyphenyläthylamin auch durch Mikroorganismen (Hefe, Schimmelpilze) Bei Gegenwart einer Kohlenhydratquelle (Glucose oder Glycerin) wird das p-Oxyphenyläthylamin desamidiert und es bildet sich Tyrosol (*Ehrlich* und *Pistschimuka*) Dieses wird aber nicht weiter oxydiert und läßt sich aus den Kulturflüssigkeiten leicht isolieren. Da Tyrosin ebenfalls durch Hefe und Schimmelpilze unter Bildung von Tyrosol verändert wird, ist es naheliegend, auch in diesem Falle eine intermediäre Entstehung von p-Oxyphenyläthylamin anzunehmen Die Umwandlung gelingt mit wachsender und mit gärender Hefe Gewöhnliche Brennerei- und Brauereihefe wirken weniger günstig, auch wenn sie in Form von Preßhefe angewandt werden. Mit wilden Hefen, Kahmhefe und ähnlichen hautbildenden Heferassen, z. B. Willia anomala Hansen, läßt sich eine fast quantitative Überführung des Amins in Alkohol erzielen Auch das in den gewöhnlichen Gärprodukten (Wein und Bier) sich vorfindende Tyrosol verdankt voraussichtlich seine Entstehung einem derartigen biochemischen Abbau

Aus Hordenin wird durch Oidium lactis und Willia anomala die N-Gruppe in gleicher Weise abgespalten und es entsteht in reichlicher Menge Tyrosol, zweifellos nach der S 26 angegebenen Gleichung Wiewohl sich Dimethylamin in der Kulturflüssigkeit nicht nachweisen läßt, darf seine intermediäre Bildung dennoch angenommen werden. Wahrscheinlich wird es entmethyliert und der Stickstoff zum Aufbau des Protoplasmas verwendet Interessanterweise entsteht beim Wachstum von Penicillium glaucum in hordeninhaltiger Nährflüssigkeit nur wenig Tyrosol, dagegen eine in Äther lösliche, die *Millon*sche Reaktion gebende Säure, wahrscheinlich p-Oxyphenylessigsäure. Bei noch längerem Wachstum verschwindet auch dieses Abbauprodukt des Hordenins, welches also durch Mikroorganismen unter bestimmten Verhältnissen ebenso weitgehend abgebaut werden kann, wie durch den Säugetierorganismus.

Nach *Camus* bedingt Zusatz von Hordenin eine Hemmung des Wachstums gewisser Bakterien. Der Bacillus Coli und der

Vibrio von **Massaouah** wachsen nicht mehr in einer Bouillon, welche 4% Hordeninsulfat enthalt Die Entwicklung des Bacillus Ebert und des Vibrio Finkler und Prior sistiert in einer 5%igen Losung

Es ist nicht ausgeschlossen, daß die chronische Vergiftung mit p-Oxyphenylathylamin, wie sie mit Hinblick auf das Auftreten Tyramin bildender Bakterien im Darmkanal möglich erscheint (Sasaki, Berthelot) eine schwere Schadigung des Warmbluterorganismus veranlassen kann Iwao konnte durch wiederholte Subkutaninjektion von p-Oxyphenylathylamin an Meerschweinchen schwere Anämie von perniziosem Charakter hervorrufen. Zu ähnlichen Resultaten sind auch Heß und Müller gelangt.

Die bereits beim Phenylathylamin vorhandene ausgesprochene sympathomimetische Wirkung ist beim p-Oxyphenyläthylamin infolge der Einfuhrung eines phenolischen Hydroxyls erheblich gesteigert Eine eingehende Untersuchung der Base verdanken wir Dale und Dixon. Ihre Wirkung entspricht vorzugsweise einer peripheren Reizung der sympathischen, fördernden Fasern, wahrend die hemmenden weniger beeinflußt werden. Daneben besteht auch eine Reizung der hemmenden medulären Zentren, weshalb nach Durchschneidung des Ruckenmarks (Decerebrierung) die fordernde, sympathische Wirkung des p-Oxyphenylathylamins in starkerem Maße zum Ausdruck gelangt Werden die praganglionaren Zentren durch Nicotin gelahmt, so wird die Wirkung nur wenig abgeschwächt. p-Oxyphenylathylamin wirkt etwa 10mal so stark wie Isoamylamin und etwa 5—6mal so stark wie β-Phenylathylamin Die Blutdrucksteigerung ist auch hier zum Teil auf ein vermehrtes Schlagvolumen des Herzens zurückzuführen p-Oxyphenylathylamin verursacht am isolierten Herzen fast unmittelbar eine Zunahme der Frequenz und der Amplitude und des Herzschlages. An den isolierten Organen zeigt sich nach Zusatz von p-Oxyphenyläthylamin eine Volumverkleinerung und eine Verminderung der Ausflußgeschwindigkeit aus den Venen. Die periphere Wirkung ist auch an den überlebenden Gefässen ersichtlich, welche sich bei Zusatz von Tyramin kontrahieren (Cow). Am Läwen-Trendelenburgschen Froschpraparat laßt sich keine nennenswerte Beeinflussung erkennen (Handowski und Pick), wohl aber zeigt sich ein gefaßerweiternder Effekt nach Vorbehandlung mit konstriktorischen Mitteln (Adrenalin) An den Lungenarterien wird keine Kontraktion hervorgerufen. An

dem mit Thyrodelosung durchströmten uberlebenden Meerschweinchenlungenpraparat wird infolge peripherer Nervenerregung Bronchialspasmus erzeugt (Bahr und Pick), welcher durch Atropin und Adrenalin wieder gelost werden kann. Der Kaninchenuterus kontrahiert sich unter dem Einfluß von Tyramin in allen funktionellen Stadien, wahrend sich der Katzenuterus im virginellen Zustand entspannt, im graviden kontrahiert, der fordernde Effekt ist jedoch ausgepragter. Die Uteruswirkung des p-Oxyphenylathylamins wird durch vorhergehende Behandlung mit Pepton Witte und Imidazolyläthylamin verhindert (Frohlich und Pick). Adrenalin und Hypophysenextrakt zeigen nach Vorbehandlung mit p-Oxyphenylathylamin ihre normale Uteruswirkung

Am isolierten Kaninchendarm, wie an dem in situ befindlichen, wird durch Tyramin eine wenig ausgesprochene sympathische Hemmung erzeugt, am isolierten Meerschweinchendarm jedoch eine Kontraktion (Guggenheim und Loffler) Tonus und Rhythmus der Katzenblase werden gelahmt Peripherer Natur ist auch die Wirkung am Auge (Pupillenerweiterung, Retraktion der Nickhaut, Tranensekretion hervorquellender Augäpfel), auch die Pupille des enukleierten Froschauges wird maximal erweitert. 0,1 g verursachen an der Katze Sekretion der Submaxillaris und der Schweißdrusen Atropin vermindert diese Wirkung, hebt sie jedoch nicht auf Die Pankreassekretion wird nicht beeinflußt. Eine Diurese wird namentlich bei niedrigem Blutdruck veranlaßt. Nach vorhergehender Verabreichung von Ergotoxin werden die fordernden sympathischen Elemente besetzt und es gelangen nur noch die hemmenden zum Ausdruck

In einem Selbstversuch beobachteten Dale und Dixon nach Eingabe von 0,01 g Steigerung des Blutdruckes, Dumpfheit des Kopfes, Rotung des Gesichtes, Vertiefung der Atmung, Verstarkung des Herzschlages, vermehrten Harndrang, keine Pupillenerweiterung, keine Nausea, kein Zucker oder Eiweiß im Harn Nach Clark erzeugen 30—100 mg bei oraler Verabreichung eine geringe, mehrere Stunden anhaltende Blutdrucksteigerung, bei subkutaner Eingabe wird in Dosen von 20—50 mg ein rascher, etwa 20 Minuten andauernder Anstieg des Blutdruckes beobachtet. Die relativ geringe Giftigkeit empfiehlt das p-Oxyphenyläthylamin als Reizmittel des Sympathicus in verschiedenen pathologischen Zustanden Es befindet sich als Tyramin und Uteramin im Handel

Das m-Oxyphenylathylamin ist ungefahr so stark wirksam, wie die p-Verbindung Iso-p-oxyphenyläthylamin (p-Oxyphenyl-α-athylamin) ist weniger aktiv Methylierung des Ringes — Kresylathylamin — hat keine Verstarkung zur Folge. Die Wirkung des o-Oxyphenylathylamins betragt etwa die Hälfte der p-Verbindung, die des p-Oxy-ω-aminoacetophenons jedoch nur $^1/_{10}$. Die Einfuhrung einer Hydroxylgruppe in die Seitenkette — p-Oxyphenyläthanolamin — bedingt eine Abschwachung, doch ist diese geringer als bei den genannten Verbindungen Gleichzeitig wird die Wirkung vorubergehender, was wohl mit der leichteren Verbrennbarkeit zusammenhängt Auch die Überfuhrung des p-Oxyphenylathylamins in eine sekundare Base — p-Oxyphenylathylmethylamin und p-Oxyphenylathyläthylamin — bedingt kaum eine Verstarkung Hingegen scheint beim p-Oxyphenylathylbenzylamin die Uteruswirkung etwas ausgeprägter zu sein (Bry)

Der Einfluß des Hordenins auf den Blutdruck ist bedeutend geringer als der des p-Oxyphenylathylamins (Camus). 2—5 mg rufen eine geringe Blutdruckwirkung hervor Die Herztatigkeit wird dabei, je nach der Dosierung, vermindert oder vermehrt Bei einer starken Dosis zeigt sich gewohnlich eine Beschleunigung des Pulses und Verminderung der Pulshöhe Schwache Dosen bewirken das Gegenteil (Camus) Dieses Verhalten beruht offenbar auf einer Beeinflussung des Vagus, welcher durch kleine Dosen gereizt, durch große gelahmt wird An den Bronchiolen wird durch Hordenin Dilatation hervorgerufen (Jackson)

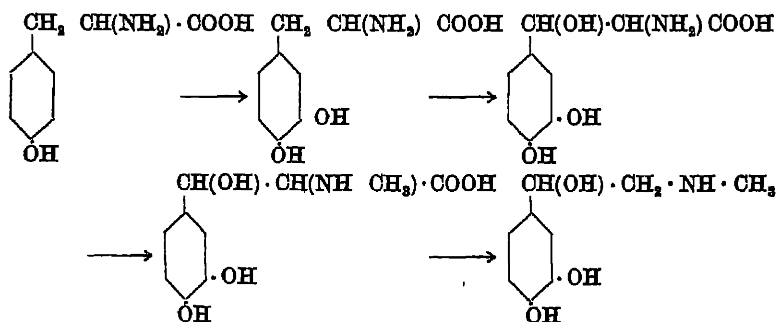
Die periphere sympathische Wirkung ist noch mehr abgeschwacht, wenn sich in der Seitenkette eine Ketogruppe befindet wie beim p-Oxy-dimethylaminoacetophenon. Verwandelt man das p-Oxyphenylathylamin in ein quaternares Ammoniumderivat, Hordeninmethyljodid, so verschwinden die adrenalinähnlichen sympathomimetischen Wirkungen während nicotinahnliche Eigenschaften in den Vordergrund treten Ein Milligramm bewirkte kurz vorübergehende Lahmung des Herzens, gefolgt von einem raschen Anstieg und Absturz des Blutdruckes Der Effekt auf die unwillkurliche Irismuskulatur variiert mit dem Anastheticum 2—5 mg bewirkten an einer mit Äther narcotisierten Katze in der Regel eine kurz vorubergehende Erweiterung Injektion in den Konjunktivalsack bedingte Verengerung der Pupille. Auch in anderen Wirkungen (Kontraktion der Harnblase, rasch

gefolgt von einer Hemmung, Lahmung der Respiration, die durch künstliche Atmung rasch wieder belebt werden konnte, Forderung der Speichelsekretion, hemmbar durch Atropin und Lahmung der präganglionären Fasern) nähert sich das Hordeninmethyljodid dem Nicotin. Dunndarm und Katzenuterus, in 250 ccm Ringer suspendiert, werden durch 1—2 mg kontrahiert Am Frosch zeigt sich curareartige Lahmung, erkennbar an der charakteristischen kataleptischen Lage der Muskeln und Vorderbeine

Adrenalin

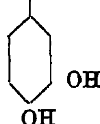
Die Konstitution des von Vulpian schon im Jahre 1856 in den Nebennieren entdeckten aktiven Prinzips ist erst in neuerer Zeit als die des 1-3 4-Dioxyphenylathanolmethylamins erkannt worden, nachdem durch die Reindarstellung (Takamine) eine sichere Grundlage fur die analytische und synthetische Bearbeitung dieses Korpers geliefert worden war (Abel, von Fürth, Friedmann, Pauly, Abderhalden und Bergell) Die systematischen Forschungen wurden im Jahre 1903 durch die Synthese der Racemverbindung gekront (Stolz) und fanden durch die von Flächer ausgeführte optische Spaltung in die d- und l-Verbindung ihren Abschluß.

Die biologische Entstehungsweise dieser Substanz ist jedoch bis heute ein Problem geblieben Zwar liegt es nahe, in einem Eiweißbaustein die Vorstufe des Adrenalins zu suchen Unter den bekannten war dabei namentlich an das Tyrosin zu denken, von dem aus durch eine Reihe von Umwandlungen, die durch folgendes Schema gekennzeichnet seien, die Bildung des Adrenalins möglich erscheint.



Halle glaubte in der Tat die Bildung von Adrenalin aus Tyrosin bewiesen zu haben, indem es ihm gelang, nach Digestion von Tyrosin mit Nebennierenbrei bei 37° aus dem konzentrierten eiweißfreien Extrakt mit Ammoniak eine größere Menge Substanz niederzuschlagen, als aus Extrakten von Nebennierenbrei ohne Tyrosinzusatz. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kamen Abelous e, Soulié und Toujan auf Grund von colorimetrischen Adrenalinbestimmungen in frischem und autolysiertem Nebennierenbrei. Als Muttersubstanz des Adrenalins betrachten sie das Tryptophan. Diese Feststellung ist aber inzwischen vollständig entkräftet worden. Ewins und Laidlaw vermißten mit der viel empfindlicheren und exakteren physiologischen Methode (Blutdruckbestimmung) eine Zunahme von Adrenalin nicht bloß nach Zusatz von Tyrosin zu Nebennierenbrei, sondern auch nach Digestion mit Oxyphenyläthylamin und Dioxyphenyläthylmethylamin





Substanzen, bei denen weit geringere Umwandlungen vorausgesetzt werden müssen als beim Tyrosin. Trotzdem ist es natürlich nicht ausgeschlossen, daß das Adrenalin zu einer Aminosäure in genetischer Beziehung steht. Die Umwandlung dieser hypothetischen Aminosäure in Adrenalin braucht ja nicht ausschließlich in der Nebenniere zu erfolgen und wenn dies auch der Fall wäre, so böte ein negativer Versuch in vitro keinen Gegenbeweis, da manche biologische Reaktionen, wir nennen z. B. nur die Harnstoffbildung aus Aminosäuren, an das intakte Organ gebunden sind. Schließlich können die Oxydations- und Methylierungsprozesse, die vom Tyrosin zum Adrenalin hinüberleiten, am carboxylfreien Amin (Oxyphenyläthylamin, Dioxyphenyläthylmethylamin) ausbleiben und an den Aminosäuren in der (S. 262) skizzierten Reihenfolge dennoch stattfinden.

Durch die Entdeckung des Dioxyphenylalanins in der Vicia faba (Guggenheim) ist das Vorkommen von Brenzcatechinaminosäuren wenigstens in der Pflanzenwelt bewiesen worden. Die Arbeiten von Bloch haben interessante Beziehungen spezifischer, tierischer Oxydasen (Dopase) zu dieser Substanz aufgedeckt, so daß es nicht ausgeschlossen erscheint, daß ähnliche

Brenzcatechinaminosäuren, auf welche diese Dopase eingestellt ist, auch im Tierkörper vorkommen und vielleicht die Muttersubstanz des Adrenalins darstellen. Einen Beweis hierfür bietet auch die bei Morbus Addisonii (Nebennierentuberkulose) auftretende Pigmentierung der Haut. Nach Bloch und Löffler ist diese Erscheinung so zu erklären, daß die biologische Vorstufe des Adrenalins — eine Aminosäure vom Typus des Dioxyphenylalanins — nicht mehr in Adrenalin verwandelt werden kann, weil ihm infolge der tuberkulösen Degeneration der Nebenniere, die normale Ablagerungsstätte fehlt. Statt dessen wird diese Vorstufe durch die Dopase der Hautepithelzellen oxydativ unter Pigmentbildung verändert.

Das Adrenalin findet sich in den Nebennieren sämtlicher Vertebraten aufgestapelt, und zwar fast ausschließlich im Markteil (Medullarteil) dieses Organes. Die Rindenschicht enthält bei sorgfältig ausgeführter Abtrennung kaum Adrenalin. Das in ihr überwiegende aktive Prinzip ist das gegenüber dem Adrenalin zum Teil antagonistisch wirkende Cholin (Lohmann). Die durch colorimetrische oder biologische Methoden in ihr nachgewiesenen Adrenalinmengen (Abelouse, Soulié und Toujan, Kawashima) sind wahrscheinlich bei der Präparation aus dem Medullarteil in die Rindenzone gelangt.

Der Gehalt der Nebennieren an Adrenalin läßt sich nur schwierig genau angeben, nicht nur, weil er bei den verschiedenen Tierarten und bei verschiedenen physiologischen Zuständen ein sehr wechselnder ist, sondern auch, weil sichere Methoden zur gravimetrischen Bestimmung des Adrenalins fehlen. Den durch colorimetrische und pharmakologische Bestimmungen ermittelten Zahlen haften immer große Unsicherheiten an, wiewohl bei deren Ausarbeitung viel Mühe verwendet worden ist. Am zuverlässigsten berechnet man den Adrenalingehalt aus den Blutdruckerhöhungen, welche die zu untersuchenden Extrakte im Vergleich zu einer Standardlösung an demselben Versuchstier hervorrufen[1]). Die ca. 5 g schwere Nebenniere des normalen erwachsenen Menschen enthält ungefähr 0,1% Adrenalin (Elliot), die normale ca. 0,2 g schwere Nebenniere der Katze 0,11% (Elliot), 0,12 bis

[1]) Die folgenden Angaben sind zum Teil der Monographie von Barger entnommen (The Simpler Natural Bases, London 1914, Longmans Green & Co.), wo sich auch noch weitere quantitative Angaben über den Adrenalingehalt von Nebennieren finden.

0,15% (Folin, Canon und Denis), des Hundes und des Affen 0,2—0,25%, des Kalbes 0,25—0,35%, des Schafes, des Rindes und des Kaninchens 0,3%, des Pferdes 0,106% (Bertrand).

Bei der Geburt ist die menschliche Nebenniere fast frei von Adrenalin; der weitaus größte Teil findet sich im Paraganglion aorticum. Der normale Adrenalingehalt (ca. 5 mg) der menschlichen Nebenniere vermindert sich rasch bei Fieberzuständen, nach Pneumonie und Septikämie sank er bis auf 1—2 mg, bei Nierenkrankheiten (mit hohem Blutdruck) betrug er 2 bis 3 mg. Die von Ingier und Schmorl an normalen und pathologischen Nebennieren ausgeführten Bestimmungen ergaben in 517 untersuchten Fällen eine durchschnittliche Adrenalinmenge von 4,22 mg pro Nebenniere. Im Alter von 0—9 Jahren betrug der Gehalt 1,52 mg, im Alter von 10 bis 89 Jahren 4,59 mg. Bei Infektionskrankheiten ließ sich meist keine Verminderung nachweisen. Bei Arteriosklerose war der Adrenalingehalt nur wenig erhöht, bei akuter Nephritis, Schrumpfniere und chronischen Herzkrankheiten bestand eine Erhöhung. Bei Morbus Addisonii war der Adrenalingehalt Null, bei Diabetes bestand eine geringe Herabsetzung, ebenso bei Status lymphaticus. Bei sonstigen plötzlichen Todesfällen fand sich meist ein erhöhter Adrenalingehalt, bei Todesfällen innerhalb 24 Stunden nach einer Narkose war der Adrenalinwert etwas unter der Norm, ebenso nach Krampfanfällen. Comessati fand mittels einer colorimetrischen Methode (vgl. S. 287) zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr einen maximalen Adrenalingehalt von 0,0015 g und einen minimalen von 0,00045 g, zwischen dem 1. und 3. Jahr ein Maximum von 0,0007 g, und ein Minimum von 0,00001 g.

Das im Markteil der Nebenniere aufgespeicherte Adrenalin steht unter der Kontrolle sympathischer vom Splanchnicus abgehender Nerven (Elliot, Ehrmann, O'Connor). Unter normalen Verhältnissen wird unter dem Einfluß eines, je nach den Zuständen des Organismus wechselnden sympathischen Reizes, ein bestimmtes Adrenalinquantum in die Blutbahn abgegeben. Dieses beträgt nach den Versuchen von Trendelenburg pro Minute und pro Kilogramm Tier 0,00015—0,0002 mg. Diese Abgabe kommt in einer erhöhten Wirksamkeit des Nebennierenvenenblutes zum Ausdruck. Auch colorimetrisch (Eisenchloridreaktion) läßt sich die Anwesenheit von Adrenalin im Nebennierenblut feststellen. Im allgemeinen wird angenommen, daß das so in den Kreislauf gelangte Adrenalin auf die sympathisch innervierten Organe einen Reiz ausübt und dem Organismus einen bestimmten Sympathicotonus verleiht. Nach Trendelenburg liegt jedoch die Konzentration des Adrenalins im Blute unterhalb des pharmakologischen Grenzwertes, so daß es ausgeschlossen erscheint, daß das im normalen Organismus von der Nebenniere in den Kreis-

lauf abgegebene Adrenalin zu einer Dauererregung der Organe (Gefäße, Darm) verwendet wird.

Eine genaue Ermittlung der im Blut bestehenden Adrenalinkonzentration begegnet noch größeren Schwierigkeiten als die Bestimmungen in der Nebenniere. Es ist nicht so sehr die äußerst geringe Konzentration, welche einen exakten Nachweis entgegensteht — wir besitzen ja in den verschiedenen biologischen Methoden (vgl. S. 288) empfindliche Verfahren, die Adrenalin noch in einer Konzentration von 1 : 100 Millionen erkennen lassen — als die Anwesenheit anderer, ebenfalls aktiver Substanzen im Blut. Diese finden sich nach O'Connor vorzugsweise im Serum (vgl. hierzu auch Moog, Kahn), sie sind jedoch auch im Plasma vorhanden (Guggenheim und Löffler). Über die chemische Natur dieser physiologisch aktiven Substanzen ist man noch im unklaren. Pharmakologisch wirken sie an den sympathisch fördernd innervierten Organen (Uterus, Gefäße) gleichsinnig wie das Adrenalin, an den sympathisch hemmend innervierten (Darm) diesem entgegengesetzt. Diese Umstände nehmen den durch physiologische Methoden ermittelten Adrenalinkonzentrationen des Blutes jede sichere Grundlage, und auch die in gewissen pathologischen Zuständen (Morbus Basedowii, Nephritis, Infektionskrankheiten etc.) beobachteten Schwankungen (Fränkel und Trendelenburg, Ehrmann, Vögelmann, Kleczkowski) liegen keineswegs jenseits der durch die komplizierten Verhältnisse gesetzten relativ weiten Fehlergrenzen.

In Petromyzon fluviatilis, einem Fisch bei dem das, dem Nebennierenmark der Säugetiere entsprechende Medullargewebe im ganzen Körper verteilt ist, findet sich ebenfalls Adrenalin, wenigstens sind die Farbreaktionen und die pharmakologischen Eigenschaften wäßriger Auszüge die nämlichen wie die von Nebennierenextrakten. Außerdem ist Adrenalin auch im Speicheldrüsensekret einer tropischen Kröte (Bufo agna), und zwar bis zu 5% des Trockengewichtes (Abel und Macht), vorhanden, ein Vorkommen, welches an das Auftreten von p-Oxyphenyläthylamin im Speicheldrüsensekret der Cephalopoden (S. 254) erinnert.

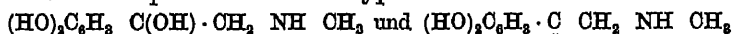
Die Gewinnung des l-Adrenalins aus den Nebennieren beruht auf seiner Löslichkeit in angesäuertem Wasser oder wäßrigem Alkohol. Aus diesen Auszügen lassen sich Begleitsubstanzen (Inosit, Zucker, Carbonsäuren etc.) durch Bleiacetat entfernen, ohne daß das Adrenalin ausgefällt wird. Die Abscheidung des Adrenalins

erfolgt aus den bleifreien, konzentrierten Filtraten durch Zugab von Ammoniak (Bertrand, Abel, Pauly, Hofmeister un von Fürth)

Trotz vielfacher Versuche ist es bis jetzt nur Stolz geglückt Adrenalin auf synthetischem Wege herzustellen, indem er Chlor acetobrenzcatechin $Cl \cdot CH_2CO \cdot C_6H_3(OH)_2$ mit Methylamin um setzte und das entstandene Methylaminoacetobrenzcatechin CH_3 $NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_3(OH)_2$ durch Reduktion in die d l-Form de Adrenalins überführte. Die Spaltung der Racemverbindun gelang auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der d-weinsaure Salze des d- und des l-Adrenalins (Flächer)

Das reine natürliche l-Adrenalin bildet mikroskopische spitz Blättchen vom Schmelzpunkt 212° Nach Aldrich krystallisier das Adrenalin je nach den Lösungsmitteln in 5 verschiedene Krystallformen und schmilzt bei 207° unter Zersetzung. In Wasse ist es sehr wenig löslich, nach Bertrand bei 20° zu 0,0268 %, in heißem Wasser ist es etwas leichter löslich, in Alkohol un Äther unlöslich, leicht löslich in organischen und anorganische Säuren, in Ammoniak und Soda ist es nicht löslich Es löst sic auch in Eisessig, in warmem Oxalsäureäthylester und in Benz aldehyd Die Salze des optisch aktiven Adrenalins können nu schwierig krystallisiert erhalten werden Genauer beschriebe ist nur das Tartrat (Flächer)

Das Adrenalin gibt als Brenzcatechinderivat in neutrale wäßriger Lösung mit Eisenchlorid eine schöne smaragdgrün Färbung, die durch vorsichtigen Zusatz von Soda bei eine gewissen Alkalinitätsgrad in blau umschlägt Ein Überschu von Alkali bedingt Rotfärbung Gegen Oxydationsmittel ist da Adrenalin sehr empfindlich. Schon der Luftsauerstoff genügt um den Lösungen eine schwache Rosafärbung zu erteilen Be alkalischer Reaktion ist die Oxydabilität erheblich verstärk (Venturoli und Gollerani) in saurer Lösung beträchtlich ver mindert Die große Oxydationsfähigkeit bei Gegenwart vo Alkali soll nach der Ansicht von Loew auf der Reaktionsfähig keit der Oxymethylengruppe beruhen, welche die Bildung vo Kondensationsprodukten vom Typus





ermöglicht Diese Körper sollen als labile Zwischenprodukte auf treten und schließlich in Methylaminoacetobrenzcatechin übergehen

Zur Haltbarmachung von Adrenalinlösungen empfiehlt sich ein geringer Überschuß von Säure, evtl. auch ein Zusatz von schwefeliger Säure (Macadie). Natürliches l-Adrenalin soll sich beim Erhitzen (Sterilisieren) weniger leicht verändern als synthetisches dl-Suprarenin (Rowe). Verschiedene Oxydationsmittel (Jod, Brom und Chlorwasser), ammoniakalische Silbernitratlösungen (Ferricyankalium, Kaliumpersulfat, Wasserstoffsuperoxyd) beschleunigen die Oxydation des Adrenalins und bedingen das Auftreten von Farbstoffen, die zur colorimetrischen Bestimmung des Adrenalins dienen (vgl. S. 287).

Zur Darstellung von Adrenalinhomologen hat man entweder im Dioxyphenyl-ω-halogenacetophenon und seinen Derivaten das Halogen durch den Aminrest ersetzt und die entstandenen Ketone zu den Alkoholen reduziert, oder man ist direkt von Halogenderivaten der Alkohole (Dioxyphenylalkanolchlorid bezw. dessen Derivaten) ausgegangen und hat diese mit den Aminen in Reaktion gebracht. Ersterer Weg ist analog der von Stolz ausgeführten Synthese des Adrenalins, das zweite Verfahren kompliziert und erschwert sich einerseits infolge der Oxydations- und Polymerisationsfähigkeit der Brenzcatechinderivate (vgl. hierzu Böttcher, Pauly und Neukam, Barger und Jowett), andererseits durch den von Mannich aufgedeckten Umstand, daß die Dioxyphenylalkanolchloride bei der Einwirkung der Amine intermediär Äthylenoxyde bilden, die dann in zweifacher Weise reagieren können. Z. B. verwandelt sich das Dioxyphenylalkanolchlorid (I) in Dioxyphenyläthylenoxyd (II), das Methylamin sowohl in α- wie in β-Stellung zum Brenzcatechinrest anlagert:

$CH(OH) \cdot CH_2Cl$ (I, OH, OH) ⟶ $CH—CH_2$ (über O) (II, OH, OH)

→ $CH(NH \cdot CH_3) \cdot CH_2OH$ (OH, OH) Isoadrenalin

→ $CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NHCH_3$ (OH, OH) Adrenalin

Beide Reaktionen laufen nebeneinander. Es ist ein von der Konstitution abhängiger Faktor, welcher bestimmt, ob die Addition ein Gemenge von Substanzen der Iso- und Adrenalinreihe oder nur eines der beiden Isomeren liefert. Über andere Methoden zur Gewinnung von Dioxyphenylalkylaminen vgl. Pictet und Finkelstein, Tutin, Pyman, Douetteau, Tiffeneau, Fourneau, Dakin.

Die Veränderungen, welchen das Adrenalin im Organismus des Warmblüters unterliegt, beruhen auf seiner großen Oxydations-

fähigkeit Auch nach Unterbindung der Ureter verschwindet es bald aus dem Organismus, wie aus der rasch abklingenden Blutdrucksteigerung hervorgeht (Cybulski).

Die Entgiftung erfolgt daher im Organismus und nicht durch eine rasche Ausscheidung. Erst hohe und letal wirkende Dosen bedingen ein Auftreten geringer Mengen blutdrucksteigernder Substanz im Harn (Embden und v Furth) Diese ist mit ammoniakalischer Bleiacetatlosung fallbar, stickstoffhaltig und in Äther unloslich Schon in vitro wird das dem Blut zugesetzte Adrenalin beim Luftdurchleiten rasch zerstort Die rasche Oxydation beruht auf der Alkalinitat des verwendeten Blutes Muskel- und Organbrei, die schwach saure Reaktion zeigen, zerstoren das Adrenalin nicht, oder nur in unerheblichem Maße Pankreas- und Leberpreßsaft bedingen keine Verminderung des zugesetzten Adrenalins (Comesatti) Auch die Zerstorung, welche das Adrenalin bei der künstlichen Durchblutung der Leber erfährt, ist nicht so stark, um sich in einer Abnahme der physiologischen Wirksamkeit der Durchblutungsflussigkeit zu erkennen zu geben Hingegen war bei der Durchblutung der Lunge eine solche konstatierbar Nach Falta und Ivcovic soll das Adrenalin im Blute in eine physiologisch inaktive Verbindung ubergehen, aus welcher es sich bei längerem Stehen bei 0° wieder in aktivem Zustande abzuscheiden vermag

Welcher Art die im Korper zunachst entstehenden Oxydationsprodukte sind, ist nicht sicher festgestellt Parisot beobachtete bei der Einwirkung von Adrenalin auf lackfarbenes Blut bei 37° und Sauerstoffzutritt eine Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenpigmente.

Die spektroskopische Beobachtung gestattet die Unterscheidung zweier wesentlicher Reaktionsphasen: 1. ein Stadium, bei dem sich das Pigment fortwahrend verandert, stets aber die Eigenschaften eines eisenhaltigen Blutfarbstoffes zeigt; 2. ein Stadium, wo der Zusatz von Reduktionsmitteln ohne Wirkung bleibt und der Farbstoff nach Verlust seines Eisens sich den Gallenfarbstoffen nähert, deren charakteristische Reaktionen positiv werden Die gebildete Substanz besitzt ferner die Loslichkeitsverhaltnisse der Gallenpigmente Das unter der Einwirkung des Adrenalins entstandene Biliverdin läßt sich nach den ublichen Methoden isolieren Bei Zentrifugation des veranderten Blutes setzt sich ein schwarzlicher eisenhaltiger Niederschlag ab.

Bei der künstlichen Durchsauerung des Organismus gelingt es, das Adrenalin in diesem langer wirksam zu erhalten (Kretschmer)

Um aber im Serum den Adrenalingehalt dauernd zu erhohen, t es notig, eine verdunnte Adrenalinlosung kontinuierlich zu ıfundieren

Eine rasche oxydative Zerstorung erfolgt auch durch die Einwirkung oxydierender Fermente Die Oxydase von Russula elica z B bedingt eine rasch einsetzende Rosafärbung, die bei ıngerer Einwirkung sich ins Braune vertieft (Abderhalden und Guggenheim) Ein ahnliches Verhalten zeigt sich auch gegenuber Kartoffeltyrosinase (Ransom) Diese Reaktion tritt noch mit iner 0,0004 %igen Adrenalinlosung ein Die mit Oxydase beandelten Adrenalinlosungen sind physiologisch unwirksam.

Das Adrenalin soll Diphtherie- und Tetanustoxin entgiften Abramow und Mischennikow)

Der Grad der Entgiftung hangt von der Dauer der Beruhrung und on der Temperatur, bei welcher er vor sich geht, ab Bei 37° entgiftet 0 Adrenalin in 24 Stunden vollkommen die zehnfache Dosis letalis Diphtherie-xin, und 0,05 die gleiche Menge Tetanustoxin Auch gegenuber Abrin id Ricin soll Adrenalin antitoxische Eigenschaften besitzen (Marie). inige Tropfen einer 1%igen Adrenalinlosung neutralisierten bei 37° innerılb 24 Stunden bis drei (fur Mause) letale Dosen dieser Pflanzengifte Die eutralisierende Wirkung des Adrenalins auf pflanzliche und tierische Toxine ird durch 10 Minuten langes Bestrahlen mit ultraviolettem Licht vermindert, 3 Stunden vollig aufgehoben (Savapol) Nach Stutzer ist aber der ·mmende Einfluß, welchen kaufliche Adrenalinlosungen auf das Wachstum on Bakterien ausubt, sowie deren neutralisierende Wirkung auf die Toxine, dingt durch den Sauregehalt dieser Praparate, der in den Kulturen und ıfschwemmungen eine Ausflockung hervorruft Neutrale Losungen von drenalin wirken nach ihm auf Diphtherietoxin nicht ein.

Auf jeden Fall beruht die entgiftende Funktion der Nebenere, die bei vielen Infektionskrankheiten und auch bei Vergiftung it pflanzlichen Toxinen (Curare, Morphium, Strychnin) zutage itt, nicht auf einen bloßen chemischen Antagonismus zwischen drenalin und diesen Toxinen Einerseits sind in der Nebenniere ıßer dem Adrenalin noch andere aktive Substanzen enthalten, ıdererseits zieht die Injektion von Adrenalin eine ganze Reihe on indirekten Bedingungen nach sich, worunter vor allem die durch eizung des gesamten sympathischen Nervensystems hervorrufenen mannigfaltigen Erscheinungen in den Vordergrund eten.

Ein indirekter Effekt ist die durch Adrenalin bewirkte Behleunigung der Blutgerinnung (Cannon und Gray) Sie ist ahrscheinlich bedingt durch eine Reizwirkung des injizierten

Adrenalins auf Darm und Leber, welche zur vermehrten Abgabe von koagulationsfordernden Substanzen veranlaßt wird. In vitro tritt die Wirkung nicht auf Durch kleine intravenose Dosen (0,001 mg pro Kilogramm) oder durch großere subkutane wird die Koagulationszeit auf die Hälfte oder ein Drittel der vorherigen Dauer eingeschrankt Nach Ausschaltung des Darms und der Leber aus dem Kreislauf bleibt die Gerinnungsbeschleunigung aus. Kompliziert ist auch der Einfluß von Adrenalin auf die Blutkonzentration (Donath), im wesentlichen ist sie bedingt durch die Permeabilitat der Gefaßwande Die Durchlassigkeit der Gefäße ist nach Nebennierenexstirpation erhoht, es erfolgt Bluteindickung. Die im Gegensatz hierzu in einzelnen Fallen nach Adrenalininjektion auftretende Blutverdunnung ist eine Folge der Abdichtung der Gefaße. Sie bleibt dann aus, wenn infolge des gesteigerten Blutdruckes ein vermehrter Flussigkeitsaustritt stattfindet, noch ehe die Abdichtung der Gefaße erfolgt ist (Donath) Auch die vermehrte Empfindlichkeit bei Nebenniereninsuffizienz oder nach Nebennierenexstirpation (Camus und Porak) ebenso wie die erhohte Resistenz nach Adrenalininjektion (Guber, Balint und Molnar) kann nicht einfach auf eine Verminderung oder Vermehrung des Adrenalins zuruckgefuhrt werden Fur die erhohte Giftempfindlichkeit bei Tieren mit geschadigter Nebenniere und bei Nebenniereninsuffizienz muß man die allgemeine Störung des Kreislaufs, des Arteriendruckes, der Vasomotorenwirkung, der Sekretion und der Ausscheidungsfunktion verantwortlich machen.

Nach subkutaner Injektion kleinerer Adrenalinmengen zeigt sich eine Veranderung des Blutbildes, welche nach 6 Stunden wieder zur Norm zuruckkehrt (Hatiegan) In der ersten Reaktionsphase beobachtet man eine kurzdauernde ausgesprochene lymphocytäre Leukocytose, welche in der zweiten in eine lang andauernde, nicht immer von Leukocytose begleitete Neutrophilose ubergeht. Durch wiederholte Pilocarpingaben kann diese Adrenalinleukocytose progressiv gesteigert werden.

Wird das Adrenalin dem tierischen Organismus in größeren Dosen verabreicht, so wirkt es als intensives Gift, und zwar entfalten sich sowohl akute wie chronische Vergiftungssymptome. Nach subkutaner Injektion beobachtete Vincent an Froschen, Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen eine von rückwärts nach vorn fortschreitende zentrale Lahmung, Blutungen

aus Maul und Nase, Hämaturie, Dyspnoe und Krampfe, sowie prämortale Temperatursenkungen Am Kaninchen zeigten sich nach subkutaner Eingabe von 0,1 g Suprarenin nach Ablauf einer Minute Verlangsamung der Herzaktion und Vergroßerung der Pulse, dann langsamer Anstieg des Druckes, bei Vermehrung der Frequenz und Verkleinerung der Pulse Hohepunkt des Druckes nach 8 Minuten, stark entwickelte Lungenödem und Lungenblutung, Tod unter Respirationslahmung (v Furth) Auch nach oraler Eingabe von 0,1—0,5 g gehen die Kaninchen schnell oder nach einiger Zeit zugrunde Hunden konnen größere Dosen nicht per os verabreicht werden, da sie Erbrechen verursachen (Embden und von Furth). Injiziert man Mäusen 0,1 mg l-Suprarenin, so treten fast ausnahmslos schwere Erscheinungen auf, die unter starker Herabsetzung der Körpertemperatur rasch zum Tode fuhren (Abderhalden und Slavu). Das d-Suprarenin verursacht in denselben Dosen nur geringe Temperatursenkung und fuhrt erst bei Anwendung verhaltnismaßig großer Quantitaten (0,005 g) zum Tode Nach Cushny betragt die letale Dosis von l-Adrenalin bei subkutaner Verabreichung fur weiße Ratten 1—2 mg pro 100 g Korpergewicht, ur d-Adrenalin 8—12 mg Naturlich bestehen je nach der Art ler Versuchstiere unter Verabreichung erhebliche Unterschiede ler Toxizitat Fur Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde betragt die letale Dosis bei intravenoser Verabreichung $^1/_4$ mg pro Kilogramm, fur Katzen 0,5—0,8 mg Bei subkutaner Eingabe 10—20 mg fur weiße Ratten (Cushny), fur Mause 8 mg Schultz) Nach Loewe stellt am Kaninchen 0,25—0,5 mg sowohl intravenös wie subkutan die tödliche Dosis dar, wahrend ie fur Meerschweinchen bei subkutaner Darreichung 0,8 mg, bei intravenöser 0,08—0,15 mg pro kg betragt. Subkutan erwiesen ich auch bis 100mal größere Dosen als unwirksam

Im Vordergrund der akuten Adrenalinwirkungen steht die Reizung des sympathischen Nervensystems, welches sich durch ypische Wirkungen an allen sympathisch innervierten Organen ußert. Ist ein Organ vorzugsweise mit fordernden sympathischen asern innerviert, so zeigt sich als Effekt eine Kontraktion; ist ie Innervation hauptsachlich hemmender Natur, so tritt Erschlaffing ein. Eine auf sympathischer Reizung beruhende kontrahierende Virkung ließ sich in den meisten Gefaßbezirken nachweisen, und war sowohl durch Versuche an isolierten kunstlich durchstromten

Organen wie an den uberlebenden in Ringerlosung suspendierten Gefaßstücken Über das Verhalten der Darm- und Hautgefaße vgl. z B Ogawa, über die Beeinflussung der Nierenzirkulation Pentimalli und Quercia. Versuche an überlebenden Gefaßen sind von Cow, de Bonis und Susanna, sowie von Barbour ausgefuhrt worden. Der Lungenkreislauf, der keine sympathischen Elemente enthält, zeigt gegenuber Adrenalin ein anderes Verhalten wie die anderen Gefaße, indem dieses keine Verengerung, sondern eine geringe Erweiterung hervorruft Dasselbe zeigt sich auch an isolierten Ringen der Lungenarterien Auch die Koronararterien besitzen eine geringe, wenn uberhaupt vorhandene gefäßverengernde Innervation, daher bedingt Adrenalin keine ausgesprochene Wirkung auf den Koronarkreislauf (Dale). An isolierten Ringen der Koronargefaße wird durch Adrenalin eine Erschlaffung hervorgerufen. Das gleiche Verhalten ergibt sich am isolierten Gefäßsystem des Gehirns (Wiggers)

An den isolierten Gefäßen der Froschhinterextremitäten bewirkt Adrenalin noch in einer sehr großen Verdünnung bis 1 : 1000 Millionen eine Kontraktion (Laewen). Die Empfindlichkeit der Froschgefäße gegenüber verdünnten Adrenalinlosungen ist von Trendelenburg zu einer quantitativen Bestimmungsmethode kleiner Adrenalinmengen ausgearbeitet worden

Injektion von Adrenalin in eine Lebervene bedingt eine Steigerung des Druckes und eine Volumvergrößerung der Leber, welche auf eine Hemmung des Ausflusses in das Hauptsystem des Kreislaufes zurückzuführen ist Als wahrscheinlichste Ursache des Widerstandes wird eine Verengerung der kapillaren Kanale durch Schwellung der Leberzellen angesehen (Bainbridge und Trevan). Die Gefaße der Meerschweinchen-, Frosch- und Hechtleber reagieren gegenuber Adrenalin wie die meisten Gefaßgebiete mit Kontraktion (Beresin). An der Froschniere sind die Gefaße des Glomerulusteiles erregbar, nicht die der gewundenen Kanalchen (Zuckerstein)

Das Adrenalin ist ein typisches Erregungsmittel der Herztätigkeit. Dies zeigt sich namentlich am isolierten Warmblüterherzen, dessen Pulse durch Adrenalin verstärkt und beschleunigt werden (Gottlieb, Lohmann). Die Wirkung beruht auf einer Reizung der Akzeleratoren-Endigungen. Auch die Tatigkeit der isolierten Herzen von Frosch und Schildkröte wird durch Adrenalin verstärkt und beschleunigt (Lussana) Eine Erweiterung

der Kranzarterien und eine vermehrte Durchströmung des Herzens konnte Meyer auch in Versuchen an den in situ schlagenden Säugetierherzen beobachten.

Nach Meek und Eyster wird am gesunden nicht narkotisierten Hunde durch physiologische Dosen (2—3 ccm einer Lösung von 1 : 50000 — 1 : 500000 intravenös) keine Beschleunigung, sondern eine auf Reizung des Vagus beruhende Verlangsamung des Herzschlages erzielt. Die Wirkung des Adrenalins ist demnach eine zweifache, es beschleunigt den Herzschlag durch direkte Reizung und hemmt ihn gleichzeitig durch den Vagus. Erst bei übertriebener Beanspruchung des Herzens, bei welcher der Vagustonus geschwächt ist, würde sich eine stimulierende Wirkung geltend machen, unter physiologischen Umständen jedoch findet eine solche nicht statt.

Wiederholte intravenöse Adrenalininjektionen führen beim Kaninchen zu einer meist herdförmigen Zerstörung der glatten Muskelzellen der Media der Kaninchenaorta und haben rasch eine Verkalkung und charakteristische Veränderung an den elastischen Gewebsteilen zur Folge. Das histologische Bild ist von dem der menschlichen Arteriosklerose deutlich verschieden, ähnelt dagegen dem der Mediaverkalkung großer Extremitätenarterien (Erb).

Bei chronischer Adrenalinverabreichung zeigte sich eine Hypertrophie des Herzmuskels, welche große Ähnlichkeit mit der Veränderung des Myokards bei Diphtherie und Typhus besitzt (Stewart). Diese beruht nicht auf einer echten Hypertrophie der Muskelfasern in allen ihren Elementen, sondern in einer mit Schwellung, Verlust der Querstreifung und Vacuolisierung einhergehenden Degeneration der Muskelfasern neben ödematöser Durchtränkung des Myokards und folgender Bindegewebsneubildung als Folgen einer toxischen Schädigung (vgl. hierzu auch von Leersum und Rassers).

Das durch Chloroform oder Chloral vergiftete Säugetierherz kann durch Adrenalin wieder belebt werden, wobei zuerst sein amplitudeerhöhender, dann sein frequenzsteigender Effekt in Erscheinung tritt. Das durch Chloralhydrat in diastolischen Stillstand versetzte Herz kann durch Adrenalin wieder zur rhythmischen Tätigkeit angeregt werden. Der Chloroformstillstand jedoch bleibt unbeeinflußt (Gunn).

Als Folge der vorzugsweise gefäßverengernden Wirkung des Adrenalins ergibt sich nach subkutaner oder intravenöser Injektion des Amins schon in Bruchteilen von Milligrammen 0,0003 g pro Kilogramm Tier ein rasch einsetzender starker Druckanstieg, der aber nur kurze Zeit höchstens 5—6 Minuten anhält, langsam absinkt und von einer geringen Blutdrucksenkung gefolgt ist (Olivier und Schäfer). Letztere beruht auf einer Erschlaffung der Gefäße, die fast immer nach dem Abklingen der konstringierenden Wirkung auftritt.

Die Wirkungen des Adrenalins auf den Kreislauf und den Blutdruck erklären sich in einheitlicher Weise durch die Annahme, daß das Adrenalin gleichzeitig die rezeptiven Substanzen der Vasokonstriktoren und der Vasodilatatoren in Erregungszustand ver-

setzt (Dale). Bei hoher Konzentration des Adrenalins überwiegt immer die Erregung der verengernden Apparate. Bei Anwendung bestimmter Konzentrationen oder nach längerer Einwirkung gewinnt die Erregung der Dilatatoren die Oberhand und führt zur Erweiterung (Ogawa, Hartmann). Nach subkutaner Verabreichung tritt die blutdrucksteigernde Wirkung nur langsam und unvollständig ein, weil die intensive Verengerung der Capillaren eine Resorption verhindert. Diese ist noch weit geringer, wenn das Adrenalin oral verabreicht wird (Loewe).

Adrenalin wirkt auf den Uterus wie eine Reizung der Nervi hypogastrici (Cushny). Am Kaninchenuterus verursacht Adrenalin entweder Kontraktion oder Kontraktion gefolgt von Lähmung. Bei der nicht trächtigen Katze, bei welcher der Uterus von hemmenden Fasern innerviert ist, verursacht Adrenalin nur Hemmung, bei trächtigen Katzen erfolgt, entsprechend dem Vorwalten fördernder Fasern, Kontraktion. Die kontraktionsfördernde Wirkung zeigt sich bisweilen auch noch nach der Schwangerschaft. Auf den nach Magnus isolierten trächtigen Katzenuterus reagiert das Adrenalin noch in einer Konzentration von 1 : 550 000 000 (Kehrer). Auf den isolierten, in Ringerlösung befindlichen menschlichen Uterus, sowie auf die Tuba Fallopii übt das Adrenalin eine starke motorische Wirkung aus (Gunn).

Die rhythmischen Darmbewegungen werden infolge peripherer Reizung der hemmenden sympathischen Elemente durch Adrenalin noch in sehr großer Verdünnung aufgehoben. An isolierten Stückchen des Kaninchendarms ist die Grenzkonzentration, bei welcher diese Lähmung stattfindet, etwa 1 : 1 000 000, am isolierten Meerschweinchendarm 1 : 100 000 000 bis 1 : 200 000 000 (Guggenheim und Löffler).

Ebenfalls durch sympathische Reizung wird eine Entspannung der Blasenmuskulatur bedingt. Die Reizung des Dilatator pupillae verursacht eine ausgesprochene Mydriasis, die sich auch am enukleierten Auge geltend macht (Meltzer). Bei Verwendung enukleierter Froschaugen läßt sich auf Grund dieses Verhaltens der Adrenalingehalt unbekannter Lösungen ermitteln (Ehrmann). Die durch Adrenalin geförderte Sekretion der Speicheldrüsen und des Pankreas (Langley) ist nach Edmunds keine direkte Reizung, sondern eine Folge der Gefäßwirkung und des veränderten Blutdrucks.

An der isolierten Bronchialmuskulatur ruft Adrenalin Erschlaffung hervor (Trendelenburg) Auch bei der Durchströmung der überlebenden Meerschweinchenlunge bewirkt Adrenalin Dilatation (Bär und Pick) Der durch Muscarin, Pilocarpin, Pepton etc verursachte Bronchiospasmus wird durch Adrenalin behoben, nicht aber der durch Imidazolyläthylamin verursachte Bronchialkrampf, welcher durch eine Stauung im Lungenkreislauf veranlaßt ist (Januschke).

Die entspannende Wirkung des Adrenalins auf die Bronchialmuskulatur beruht nicht auf einer Zirkulationsänderung, sondern auf einer Reizung der sympathischen Bronchodilatatoren Im Gegensatz hierzu beobachteten Golla und Symes als primäre Wirkung des Adrenalins auf normale Bronchiolen eine Kontraktion, die von einer Dilatation gefolgt wird Plethysmographische Messungen an Kaninchen und Hunden ergaben eine Verminderung der Atemtiefe, welcher bisweilen ein kurzes Exzitationsstadium vorausgeht (Pentimalli) Diese Wirkung wird auf eine Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes zurückgeführt Ähnliche Feststellungen machten auch Nice, Rock und Courtright

Behandelt man die sympathisch innervierten Organe vor der Adrenalininjektion mit Ergotoxin, so werden die fördernden sympathischen Elemente ausgeschaltet, während die hemmenden durch Adrenalin unverändert reizbar bleiben (Dale) Hierdurch kann der Adrenalineffekt wesentlich beeinflußt werden, je nachdem die sympathische Innervation des beobachteten Organes eine vorzugsweise hemmende oder fördernde ist In den Gefäßgebieten des großen Kreislaufes z. B werden die überwiegend kontraktionsfördernden Fasern, deren Reizung unter normalen Verhältnissen die Blutdrucksteigerung zur Folge hat, außer Funktion gesetzt, die Drucksteigerung bleibt aus und man beobachtet als Effekt der Adrenalininjektionen nur eine Blutdrucksenkung, welche auf eine Reizung der durch das Ergotoxin nicht beeinflußten dilatierenden sympathischen Fasern zurückzuführen ist Diese von Dale zuerst beobachtete „sympathische Umkehrung“ zeigt sich auch an anderen fördernd innervierten Organen, z. B am trächtigen Katzenuterus, der nach Vorbehandlung mit Ergotoxin oder den ergotoxinhaltigen Mutterkornextrakten gegen Adrenalin nicht mehr mit einer Kontraktion, sondern einer Entspannung reagiert (Cushny). Die dilatierende Wirkung auf die hemmend innervierte Muskulatur der Bronchien und des Darmes, wird jedoch durch Ergotoxin nicht beeinflußt

Infolge chemischer Reizung des Wärmezentrums bedingt Adrenalin, wie das Tetrahydronaphthylamin (S 251), eine Steige-

rung der Körpertemperatur, das Adrenalinfieber (Hirsch, Cloetta und Waser)

Durch thermoelektrische Messungen ergab sich, daß eine intravenöse Injektion von 0,2 mg Suprarenin bei Kaninchen schon nach etwa 10 Sekunden ein Ansteigen der Temperatur im Vorderhirn und einige Sekunden später ein ebensolches im Bereich der Temperaturzentren verursacht. Das Maximum der Steigerung, das in 4 Minuten erreicht wird, beträgt etwa 0,6 Grad. Darauf beginnt die Kurve wieder zu fallen. Reinjektion bewirkt Wiederholung derselben Erscheinung. Während des Anstieges sinkt jeweils die Hauttemperatur. Durch andauerndes Einfließenlassen der Lösung kann die Temperaturerhöhung auf einem Maximum erhalten werden. Die intracerebrale Injektion von $^1/_6$ mg bewirkt ebenfalls Steigerung, aber ohne nachherigen Abfall. Ergotoxin hat keine hemmende Wirkung auf das Adrenalinfieber. Auch thermische Reizung der Wärme- und Kühlzentren sind ohne Einfluß (Hashimoto)

Adrenalin vermindert den Muskeltonus in den willkürlichen Muskeln und schwächt die Energie der spinalen Reflexe (Lussana). Die Kontraktionsfähigkeit und der Tonus des curarisierten Muskels werden nicht verändert. Nach Cannon und Nice wird durch Adrenalininjektion die Arbeitsleistung eines mit dem Blutgefäßsystem in Zusammenhang belassenen Nervmuskelpräparates (Katzen, Hunde) bis zu $100^0/_0$ gesteigert, wesentlich infolge vermehrter Durchblutung, zum geringen Teil auch infolge einer spezifischen Wirkung des Adrenalins, welche die Reizübertragung vom Nerven auf den Muskel erleichtert.

Von großer Wichtigkeit ist der Einfluß des Adrenalins auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Das von der Nebenniere sezernierte oder in den Kreislauf gebrachte Adrenalin übt auf die Leberzellen einen Reiz aus, welcher sie veranlaßt, das in ihnen aufgestapelte Glykogen in der Form von Glucose an das Blut abzugeben (Blum). Der zuckerbildende Impuls vermag auch im glykogenarmen und glykogenfreien Organ Glucose zu mobilisieren (Eppinger, Falta und Rudinger, Pollak). Die durch das Adrenalin bedingte Zuckerbildung in der Leber veranlaßt zunächst eine Hyperglucämie (Zuelzer, Metzger, Pollak) und dann, bei normalem Zustand der Niere eine Glucosurie. Blutdrucksteigerung und Zuckerausschwemmung treten fast gleichzeitig auf (Hari). Ergotoxin hemmt die Glucosurie (Morita). Die zur Hervorrufung einer Adrenalinglucosurie nötige Dosis ist von individuellen Umständen abhängig. Nach Kleissel scheint die Blutalkaleszenz eine Rolle zu spielen und imstande zu sein, bei höheren Graden eine Adrenalinglucosurie zu verhindern. Nach Watermann genügen 0,4 mg

um an einem 2 kg schweren Kaninchen eine deutliche Glucosurie hervorzurufen (vgl. Nardelli). Auch beim Menschen erzeugt subkutane Adrenalininjektion Glucosurie, leichter und stärker bei solchen, die Merkmale eines erhöhten Sympathicotonus haben, während es andere Individuen gibt, bei denen Adrenalin viel schwerer Glucosurie auslöst (Eppinger). Die mittlere Dosis, die beim Menschen zur Glucosurie führt, ist 1 mg.

Die durch Adrenalin hervorgerufene Glucosurie erreicht ihr Maximum nach etwa 4 Stunden, dauert gewöhnlich 6—8 Stunden und selten länger als 24 Stunden. In gewissen Fällen — bei Vorbehandlung mit kleinen Adrenalindosen (Pollak, Watermann) und nach großen Nicotingaben (Cannon, Aub und Binger, King) kommt es infolge Nierendichtung nicht zu einer Glucosurie, sondern nur zu einer Hyperglykämie (vgl. hierzu auch Bierry und Fandard).

Auch experimentelle Eingriffe — Piqûre, Morphiuminjektion, Schreck — können indirekt eine Glucosurie hervorrufen (Cannon und de la Paz, Cannon, Shohl und Wright), die als Adrenalinglucosurie aufzufassen ist, da diese Momente eine plötzliche Ausschüttung des Nebennierenadrenalins in den Kreislauf veranlassen. Erhalten die Versuchstiere vor der Adrenalininjektion Ergotoxin, so erfolgt keine Mobilisierung des Leberglykogens, die Hyperglucämie bleibt aus (Miculicich, Morita). Auch die durch Phosphorvergiftung geschädigte Leber kann sich der Adrenalininjektion gegenüber passiv verhalten (Franc und Isaak). Exstirpation der Nebennieren bedingt naturgemäß eine Verminderung des Blutzuckergehaltes, eine Hypoglucämie (Porges, Nishi). Diese ist auch charakteristisch für Erkrankungen der Nebenniere und besitzt speziell diagnostischen Wert für die als Addisonsche Krankheit bekannte Nebennierentuberkulose (Porges, Bernstein). Die durch Sympathicusreizung der Leber auftretende Adrenalinglucosurie und Adrenalinhyperglykämie wird durch gleichzeitige Injektion autonomer nervenerregender Substanzen — Cholin und Pilocarpin — nicht beeinflußt. Antipyretika vermögen die Adrenalinglucosurie abzuschwächen (Starkenstein), hingegen läßt sich aus diesem antagonistischen Verhalten nicht auf eine periphere Lähmung der Sympathicusendigungen schließen (Mansfeld und Purjesz).

Eine Verhinderung der Adrenalinglucosurie und -Hyperglykämie findet nach Stenström ebenfalls statt, wenn die Versuchs-

tiere subkutan oder oral mit Hypophysenextrakt vorbehandelt werden Auch nach Kepinow scheint eine Wechselbeziehung zwischen Hypophysenextrakt und Adrenalin zu bestehen Allerdings in umgekehrtem Sinne, indem Vorbehandlung mit ersterem eine durch Sensibilisierung der Angriffspunkte bedingte Potenzierung der Adrenalinwirkung verursacht Diese am Lawen-Trendelenburgschen Froschpraparat am enukleierten Froschauge und in Blutdruckversuchen gemachte Beobachtung laßt sich jedoch, was den Blutdruck anbetrifft, als Folge der durch den Hypophysenextrakt hervorgerufenen Kreislaufstorung (Herzschadigung) und der dadurch bedingten Konzentrationserhohung des Adrenalins im Blut erklaren (Borner).

Die innersekretorischen Wechselwirkungen zwischen Adrenalingehalt des Serums bezw Adrenalinglucosurie zu den Sekreten der Schilddrusen und der Epithelkörper haben sich als nicht spezifisch herausgestellt (Blum und Marx, Gley und Guinguand) Ein enger Konnex scheint jedoch zwischen der Pankreasfunktion und der Adrenalinglucosurie zu bestehen (Eppinger, Falta, Rudinger) Vom Pankreas wird wahrscheinlich ein Sekret abgegeben, welches an der Leber gegenuber dem Adrenalin antagonistisch wirkt und dessen zuckermobilisierende Fahigkeit bremst Der Wegfall dieses Sekretes nach Pankreasexstirpation und bei Diabetes mellitus macht die Leber gegenuber dem Adrenalin empfindlicher (Frohlich und Pollak)

Auch an der isolierten Leber bewirkt Adrenalin eine vermehrte Zuckermobilisation (Fröhlich und Pollak). Bei der Hundeleber blieb die Steigerung des Zuckergehaltes der Durchströmungsflüssigkeit nach Adrenalinzusatz aus, wenn vorher Pankreasextrakt zugesetzt wurde (Dresel und Piper) Pankreasextrakt fur sich allein war ohne Wirkung

Die durch Adrenalin mobilisierte Glucose fallt einer raschen Verbrennung anheim, was in einer Steigerung des Respirationsquotienten zum Ausdruck kommt (Fuchs und Roth) Die den Respirationsquotienten steigernde Adrenalinwirkung erfolgt nicht unmittelbar nach der Mobilisation, sondern ist an die Tatigkeit anderer Vorgange bezw an die Mitwirkung anderer Hormone (Pankreashormon ?) gebunden. Bei Diabetikern, wo diese sekundäre Verbrennung nicht erfolgen kann, wird durch Adrenalin wohl Zucker mobilisiert, eine Steigerung des Respirationsquotienten bleibt aus (Fuchs und Roth, Bernstein und Falta) Nach den

an curarisierten Hunden ausgeführten Versuchen ist die Vergrößerung des Respirationskoeffizienten bedingt durch einen verminderten Sauerstoffverbrauch und durch eine Zunahme der Kohlensaureproduktion (Hari) Auch an den uberlebenden Organen (Herz. Drüsen, Speicheldrusen) wird durch Adrenalin eine Steigerung des Glucoseumsatzes hervorgerufen Dieser ist aber keine spezifische Wirkung des Adrenalins, sondern verursacht durch die vermehrte energetische Leistung und die damit gesteigerten Stoffwechselvorgange (Wilenko, Evans und Ogawa, Barcroft und Piper)

Neben der charakteristischen Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels veranlaßt eine Vermehrung des kreisenden Adrenalins auch eine vermehrte Ausscheidung von Purinkörpern Speziell die Alantoinausscheidung ist erheblich erhoht (Falta), diese Stoffwechselbeeinflussung ist in letzter Linie auf eine Änderung des Splanchnicotonus zuruckzuführen

Bei chronischer Behandlung von Meerschweinchen und Kaninchen mit subletalen Adrenalindosen konnten im Blut der behandelten Tiere keine Antikorper nachgewiesen werden (Elliot und Durham, Halpern) Das Adrenalin unterscheidet sich in dieser Hinsicht vom Nebennierenextrakt, welcher am Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion das Auftreten von gefäßerweiternden antagonistischen Substanzen im Serum bedingt (Halpern). Auch im Harn der mit Adrenalin behandelten Tiere waren keine anormalen Bestandteile nachzuweisen, außer den durch die jeweiligen Injektionen veranlaßten Zuckerausscheidungen Der Blutdruck der Versuchstiere war normal, die Blutgefaße und auch andere sympathisch innervierte Organe reagierten in gleicher Weise auf Adrenalin wie bei normalen Tieren Die Nebennieren waren etwas vergroßert, Leber und Nieren zeigten am meisten Veranderungen, erstere Schrumpfungen und fettige Degeneration Am Meerschweinchen verursacht die chronische Verabreichung von Adrenalin Nekrosen der Haut, die sympathisch innervierten Organe waren kaum angegriffen Über die Veranderung des Herzens und der Gefasse bei chronischer Adrenalinvergiftung vgl S. 274

Trotzdem eigentliche Immunitatsreaktionen nicht erzielbar sind, so lassen sich doch durch Vorbehandlung mit sehr kleinen Dosen l-Adrenalin oder noch besser mit dem synthetischen d-Adrenalin gewisse Resistenzerscheinungen hervorrufen, die wahrscheinlich sehr komplizierter Natur sind Eine Maus, die wahrend

5 Tagen mit steigenden Mengen d-Suprarenin (bis 0,005 g) vorbehandelt worden war, erholte sich nach subkutaner Injektion der 10fachen letalen Dosis von l-Adrenalin (0,001 g) innerhalb 150 Minuten vollständig. Auch von d-Adrenalin wurde nach dieser Vorbehandlung die 10—20fache Dosis vertragen. Größere Versuchstiere, Kaninchen und Hunde, lassen sich auch in dieser Weise an Adrenalin gewöhnen (Abderhalden und Kautsch, Abderhalden und Slavu, Abderhalden und Thies). Die Gewöhnung tritt auch darin zutage, daß die vorbehandelten Kaninchen auf eine sicher glucosurisch wirkende Dosis l-Adrenalin (0,2 mg pro kg) keine Zuckerausscheidung im Harn zeigten (Watermann). Die Resistenz der gewöhnten Tiere ist keine rasch vorübergehende und bleibt mehrere Tage bestehen. Die Hemmung der zuckertreibenden Wirkung ist nach Pollak nur eine scheinbare, da trotz fehlender Glucosurie erhöhte Blutzuckerwerte bestehen. Immerhin bleiben diese bei den vorbehandelten Tieren um etwa 40% hinter denen der normalen Tiere zurück (Watermann). Auch die Blutdruckwirkung hoher Dosen l-Adrenalin kann nach Vorbehandlung mit d-Adrenalin an Hunden und Katzen ausbleiben (Fröhlich). Die Hemmung beruht auf einer, durch die Vorbehandlung mit den hohen Giftdosen verursachten Unerregbarkeit der sympathischen Nervenendigungen. Diese Unempfindlichkeit ist keine spezifische, sondern ist auch gegenüber anderen Aminen, wie Tyramin und Histamin, sowie gegenüber Wittepepton scharf ausgeprägt (Fröhlich und Pick, vgl. auch Abderhalden und Müller).

Eine vergleichende Untersuchung verschieden modifizierter Dioxyphenylalkylamine hat als eindeutiges Resultat ergeben, daß zur Erzeugung der chemischen Sympathicusreizung diejenige Konfiguration am geeignetsten ist, welche dem Adrenalin zugrunde liegt. Schon eine sterische Änderung in der Anordnung der Atome bedingt eine bedeutende Abschwächung der Adrenalinwirkung. Der Effekt des d-Adrenalins verhält sich zu dem des natürlichen l-Adrenalins wie etwa 1:12 bezw. 1:15 (Cushny, Abderhalden und Müller, Schulz), ein Verhältnis, das am genauesten durch Blutdruckbestimmung ermittelt wurde, das aber auch in anderen meßbaren Symptomen der Adrenalinwirkung (Pupillenverengerung des Froschauges, Glucosurie, Toxizität) zum Ausdruck gelangte. Das Verhalten des dl-Adrenalins entspricht in quantitativer Hinsicht seiner Komponenten. Cushny fand das Wirkungsverhältnis

von dl- zu l-Adrenalin wie 16 30, Barger und Dale 6,5·10 und Schulz 10.15

Eine weitgehende Abschwachung tritt ein, wenn die Aminogruppe aus der β-Stellung in die α-Stellung zum Benzolkern tritt. Das sogenannte Isoadrenalin (vgl S 268) ist pharmakologisch sehr wenig wirksam (Mannich) Die Aktivitat erhöht sich auch nicht, wenn diese α-Verbindungen in ihre optische Isomeren gespalten werden, wie dies Moore fur das l- und d-α-p-Oxy-m-methoxyphenylathylamin dargetan hat. Auch die Brenzcatechinstellung der beiden Oxygruppen im Benzolkern ist von wesentlicher Bedeutung Befindet sich die eine Phenolgruppe zur anderen in 1 3-Stellung (Resorcinstellung), so wird die Wirkung abgeschwacht ω-Aminoacetoresorcin ist nicht wirksamer als p-Oxyaminoacetophenon (Barger und Dale) Von Bedeutung ist auch die Stellung des Alkylrestes zu den beiden Phenolgruppen Hier scheint die 1 3 4-Stellung am gunstigsten zu sein. 1 2 3-Dioxybenzylamin ist weniger wirksam als 1 3 4-Dioxybenzylamin (Tiffeneau)

Mit dem Ersatz der sekundaren Alkoholgruppe der Seitenkette des Adrenalins durch eine Ketogruppe geht ebenfalls eine weitgehende Abschwachung parallel Die Aminoacetobrenzcatechine sind erheblich schwacher als die Aminoathanolbrenzcatechine (Loewi und Meyer) Ein quantitativer Vergleich der einzelnen Basen untereinander und mit dem Adrenalin ist nicht leicht moglich, weil die Wirkung qualitativ nicht immer gleich ist. Nimmt man die Blutdruckwirkungen als Maßstab, so erweist sich Äthylaminoacetobrenzcatechin am wirksamsten Das primare Aminoacetobrenzcatechin ist etwas weniger aktiv, als Wirkungsverhaltnis ergab sich etwa 3.1 oder 1,5.1 Individuelle Empfindlichkeit kann aber auch eine Umkehr dieser Verhaltnisse bedingen Weniger wirksam als Amino- und Äthylaminoacetobrenzcatechin ist Methylaminoacetobrenzcatechin Dessen Blutdruckwirkung differiert qualitativ etwas von der der ersteren Verbindungen, indem es wie diese zwar einen raschen Anstieg aber nur einen allmählichen Abstieg zeigt Noch geringer ist die Aktivität des Propylaminoacetobrenzcatechins (Barger und Dale)

Die am Aminoalkylrest nicht substituierten Brenzcatechinderivate zeigen eine langer dauernde Blutdruckwirkung als die Keto- oder Alkoholbasen Am starksten wirksam erwies sich in

dieser Reihe Methylaminoathylbrenzcatechin Seine Blutdruckwirkung verhalt sich zu der des dl- und l-Adrenalins wie 1 7 10 Das nicht methylierte Aminoathylbrenzcatechin ist etwa 5—10mal weniger wirksam Die Äthylaminoverbindung wirkt wieder etwas starker als die Aminoverbindung (Wirkungsverhältnis 1,5 1) Die Propylaminobase ist auch hier am wenigsten wirksam (Barger und Dale) Andere Gesetzmaßigkeiten ergeben sich, wenn man statt des Blutdruckes den virginellen Katzenuterus als Testobjekt wahlt. Hier ist die Reihenfolge fast immer Methylamino-, Athylamino-, Amino-Propylamino Mit den nichtträchtigen aber multiparen Organen ist die Reihenfolge anders Die Aminobase hat fast keinen hemmenden Effekt, auch die Äthylaminowirkung ist gering Wieder eine andere Skala zeigt sich, wenn man die Substanzen am isolierten Retractor penis prüft

Die je nach der Wahl des Prüfungsobjektes auftretenden quantitativen Unterschiede erklaren sich durch die verschiedene sympathische Innervation der betreffenden Organe, welche in dem einen (Gefäßmuskulatur) mehr fordernder, in dem anderen (virgineller Uterus) mehr hemmender Natur ist Die Wirkung eines Präparates reprasentiert sich als die Resultante der Reizungen der Dilatatoren und der Konstriktoren. Die sympathomimetischen Substanzen werden nun je nach der Struktur mehr auf die konstriktorischen oder dilatatorischen Elemente eingestellt sein Mißt man den hemmenden Effekt wie bei der Uteruswirkung, so werden natürlich diejenigen Amine am starksten wirken, welche zu den Dilatatoren die großte Affinitat besitzen; dies sind die Methylaminobasen (Barger, Dale)

Die Einführung einer weiteren Oxygruppe in den Benzolkern — Aminoacetopyrogallol, Aminoathylpyrogallol — erhöht die Wirksamkeit der Basen nach keiner Richtung (Barger und Dale). Die Blutdruckwirkung ist etwas geringer, die hemmende Wirkung nicht größer als die der entsprechenden Brenzcatechinverbindungen (Barger und Dale).

Neben diesen an glatt muskulären Organen ausgeführten Vergleichsversuchen hat Morita einige Brenzcatechinderivate — Äthylaminoacetobrenzcatechin, Monoathanolaminoacetobrenzcatechin, Phenetidoäthanolbrenzcatechin, Dimethylaminoacetobrenzcatechin, Diäthylaminoacetobrenzcatechin, Aminoacetobrenzcatechin und Piperidoacetobrenzcatechin — auf ihre glucosurische Wirkung an Kaninchen und an uberlebenden, künstlich durch-

stromten Froschlebern geprüft. Am wirksamsten erwiesen sich Áthylaminobrenzcatechinchlorhydrat und Monoathanolaminoacetobrenzcatechin, dann folgen Phenetidoathanolbrenzcatechin, Dimethylaminoacetobrenzcatechinchlorhydrat, Diäthylaminoacetobrenzcatechin und Aminoacetobrenzcatechin Eine praventive Ergotoxininjektion hemmt die Glucosurie samtlicher Amine

Bestimmung und Nachweis der Phenylalkylamine.

Die systematische Aufteilung des Phosphorwolframsaureniederschlages, welche in den übrigen Gruppen die wesentliche methodische Grundlage darstellt, ist fur die biogenen Amine der fettaromatischen Reihe nur ausnahmsweise angewendet worden Fur Adrenalin erweist sich dieses Verfahren von vornherein als unbrauchbar, da schon die Phosphorwolframsaure das leicht oxydable Brenzcatechinderivat zerstören wurde Phenylathylamin und Oxyphenylathylamin gehen unter den Bedingungen des Verfahrens von Kossel und Kutscher in die Lysinfraktion und mussen daraus durch fraktionierte Krystallisation ihrer Salze oder Doppelsalze abgetrennt werden Einige derselben seien nachstehend kurz beschrieben.

Phenyläthylamin·

Das Chlorhydrat $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2$ NH_2, HCl krystallisiert aus Alkohol + Äther in glänzenden Blattchen vom Schmelzpunkt 217°, 100 Teile Wasser von 14° losen 79,5 Teile Salz. Es ist leicht loslich in Alkohol (Bertram und Walbaum)

Das saure Oxalat $C_8H_{11}N \cdot C_2H_2O_4$ schmilzt bei 181°, das neutrale Oxalat, Blattchen, schmilzt bei 218°.

Das Platindoppelsalz $(C_6H_5C_2H_4NH_2, HCl)_2PtCl_4$ krystallisiert aus salzsaurehaltigem Alkohol in goldgelben Blättchen oder orangefarbenen Schuppen, sehr wenig loslich in Wasser, es schwärzt sich bei 225° und zersetzt sich bei 246—248°

Das Golddoppelsalz $C_8H_{11}N \cdot HCl$ $AuCl_3$ hellgelbe breite Nadeln, Schmelzpunkt 98—100°, leicht loslich in Wasser, Alkohol und HCl (Emde)

Oxyphenyläthylamin:

Das Chlorhydrat schmilzt bei 268—269° (Sasaki) Es ist in reinem Zustande in absolutem Alkohol wenig loslich, leichter loslich in Methylalkohol, es krystallisiert daraus in glanzenden Blattchen

Das Pikrat, Prismen aus Wasser, schmilzt bei 200°

Das Platindoppelsalz krystallisiert aus waßriger Losung in Nadeln oder sechsseitigen Blattchen (Winterstein und Kung)

Hordenin:

Das Chlorhydrat krystallisiert aus 90%igem Alkohol in feinen, wasserfreien Nadeln, das Sulfat prismatische, glänzende Nadeln, leicht loslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol

Die Isolierung von Phenyläthylamin und p-Oxyphenyläthy amin aus der Lysinfraktion, die Winterstein und seinen Mi arbeitern in einigen Fällen gelungen ist, ist nicht nur sehr kompl ziert, sondern voraussichtlich auch sehr verlustreich

Phenyläthylamin ist mit Wasserdämpfen flüchtig Wiewol keine eindeutigen Versuche vorliegen, ob sich hierauf eine Al trennung des Phenyläthylamins aus den Gemischen von Extrakti stoffen und Fäulnisprodukten gründen läßt, so ist doch zu vermute daß es unter gewissen Bedingungen gelingen wird, durch Destillatio alkalischer Lösungen das Phenyläthylamin gemeinsam mit andere flüchtigen Aminen abzudestillieren Eine Trennung von den andere flüchtigen Basen, unter welchen namentlich Ammoniak und d proteinogenen Alkylamine (Methyl-, Äthyl-, Trimethyl- und Is amylamin) in Betracht zu ziehen sind, hätte dann auf Grun der verschiedenen Löslichkeit der Salze und Doppelsalze zu erfolge Nach dieser Methode gelang es z B. Leprince aus dem eing engten sodaalkalischen Extrakte von Misteln eine Base C_8H_{11} über zu destillieren, die wahrscheinlich Phenyläthylamin war

Barger und Walpole gewannen Phenyläthylamin aus ge faultem Fleisch, indem sie die schwach salzsauren Extrakte zu Trockne dampften, die Rückstände mit Sand aufsogen und m Aceton erschöpften Der von Fettsäure befreite Acetonrückstan wurde mit verdünnter Salzsäure ausgezogen, die Lösung alkalisc gemacht und mit Äther extrahiert Der ätherische Extrakt ent hielt Phenyläthylamin neben Isoamylamin, welche durch Kry stallisation ihrer Oxalate voneinander getrennt wurden Größer Mengen lassen sich auch durch fraktionierte Destillation de Basen reinigen

Ist unter den Extraktivstoffen gleichzeitig noch Oxypheny äthylamin anwesend, so läßt sich eine Trennung von Phenyläthy amin dadurch erzielen, daß man die wäßrige Lösung erst bei natron alkalischer, dann bei sodaalkalischer Reaktion mit Amylalkoho ausschüttelt. Bei natronalkalischer Reaktion bleibt das Oxypheny äthylamin in der wäßrigen Lösung zurück, während das Pheny äthylamin in den Amylalkohol übergeht. Säuert man die natron alkalische Mutterlauge mit Salzsäure an, macht dann wieder soda alkalisch, so läßt sich auch das Oxyphenyläthylamin mit Amy alkohol extrahieren

Unter bestimmten Umständen, namentlich bei Anwesenhe anderer biogener Amine, ist es angebracht, die obige Trennung vo

Phenylathylamin und Oxyphenylathylamin erst nach vorhergegangener Sublimatfallung des alkoholischen basenhaltigen Extraktes vorzunehmen Die Quecksilberverbindungen der Phenylalkylamine, welche ziemlich leicht loslich sind, verbleiben in der Mutterlauge, diese wird vom Quecksilber befreit und mit Amylalkohol in der angegebenen Weise fraktioniert extrahiert (Barger)

Zur Isolierung der Basen aus Harn empfiehlt Bain die Adsorption an Kohle Schuttelt man den Harn mit Blutkohle, so gehen die Amine mit dieser eine adsorptive Bindung ein, die beim Kochen mit verdünnter Salzsaure wieder gelost wird Der so erhaltene salzsaure Extrakt ist farblos und eignet sich leichter zur Verarbeitung als der ursprungliche Harn. Die Isolierung von p-Oxyphenylathylamin aus Kase gelingt in einfacher Weise durch langdauernde Extraktion des schwach alkalischen waßrigen Extraktes (Ehrlich und Lange). In ahnlicher Weise erfolgt auch die Isolierung von Oxyphenylathylalkohol (Tyrosol) aus Garprodukten (Wein und Bier).

Zum Nachweis des Hordenins in Malzkeimen extrahierte Torquati das Material mit verdunnter Weinsäure, dampfte bis zur Sirupdicke ein und nahm diesen mit Gips auf. Die pulverisierte Gipsmasse wurde mit Alkohol erschopft Der Alkoholextrakt wird bei saurer Reaktion mit Äther von Farbstoffen und Fettsauren befreit, dann mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und abermals mit Äther extrahiert. Aus diesem Auszug ließ sich reines Hordenin gewinnen

Für den qualitativen Nachweis des Oxyphenyläthylamins konnen selbstverstandlich alle colorimetrischen Methoden dienen, die zur Bestimmung von Phenolen angewendet werden Mit Millons Reagens z B entsteht Rotfärbung je nach der Konzentration mit und ohne Niederschlagbildung; mit Morners Reagens (formaldehydhaltige Schwefelsäure) Grünfärbung, mit Folins Reagens (salzsaure Losung von Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdansaure) Blaufarbung, ebenso mit Frödes Reagens Selbstverstandlich sind diese Farbreaktionen nur wenig spezifisch und deuten nur an gereinigten Praparaten, bei welchen die Anwesenheit anderer Phenolderivate (Tyrosin, Phenol, Oxyphenylessigsaure, Tyrosol) ausgeschlossen ist, auf das Vorhandensein von p-Oxyphenylathylamin oder Hordenin.

Die direkte Isolierung des Adrenalins (vgl. S. 267) eignet sich wohl zur Gewinnung größerer Quantitäten der Base aus

Nebennieren, ist aber für den Nachweis kleiner Mengen, der namentlich bei physiologischen Versuchen oft in Frage kommt, kaum verwertbar. Mit Hinblick auf die große Veränderlichkeit des Adrenalins wird man in diesen Fällen überhaupt von einer gravimetrischen Bestimmung absehen und zu den colorimetrischen oder biologischen Methoden greifen. Der colorimetrische Nachweis von Adrenalin beruht einerseits auf der grünen Eisenchloridreaktion des Brenzcatechinrestes, d. h. auf Komplexsalzbildung, andererseits auf der rosa bis roten Oxydationsfärbung, welche das Adrenalinmolekül unter dem Einfluß verschiedener Agenzien annimmt und schließlich auf der Reduktionsfärbung, die das sauerstoffgierige Adrenalin an Lösungen von Metallsalzen (Goldchlorid, ammoniakalisches Silbernitrat) und Säuren (Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure) hervorruft.

Die Eisenchloridreaktion. Neutrale oder schwachsaure Lösungen von Adrenalin geben mit einer verdünnten Eisenchloridlösung wie andere Brenzcatechinderivate eine intensive Smaragdgrünfärbung. Sie ist noch in einer Verdünnung 1 : 30 000—1 : 100 000 bemerkbar. Gegenwart von freier Säure vermindert jedoch die Empfindlichkeit, vorsichtiger Zusatz von Alkali bedingt erst einen Umschlag in blau, dann in violett und rot. Zur Ausführung colorimetrischer Bestimmungen mittels der Eisenchloridreaktion müssen daher die zu vergleichenden Adrenalinlösungen stets annähernd dieselbe Wasserstoffionenkonzentration besitzen, eine Bedingung, die nicht immer leicht zu erfüllen ist. Dazu kommt die Unbeständigkeit der grünen Färbung. Alle diese Umstände bedingen, daß die Eisenchloridreaktion sich nur zum qualitativen Nachweis des Adrenalins eignet. Auch die Modifikation von Fürths, welche die beständige Rotfärbung in sodaalkalischer Lösung zum Nachweis herbeizieht, macht die Methode wohl empfindlicher aber nicht exakter. Das gleiche gilt auch von der Abänderung Bayers, welcher durch Zugabe von Sulfanilsäure die grüne Farbe in eine rotbraune oder braungelbe verändert und dabei gleichzeitig die Empfindlichkeit um das Zehnfache erhöht.

Oxydationsfärbung. Das Adrenalin nimmt unter dem Einfluß von Oxydationsmitteln eine Rosa- bis Rotfärbung an. Diese erfolgt an neutralen Lösungen schon unter der Einwirkung des Luftsauerstoffs, rascher und intensiver unter dem Einfluß von Oxydasen — Tyrosinase aus Russula delica (Abderhalden und Guggenheim) und aus Kartoffeln (Ransom), Oxydase aus Sepia (Neuberg) — wobei sich die Färbung bis ins Braun vertieft. Schwache Oxydationsmittel, wie verdünnte Jodlösungen (Vulpian, Abelous, Krauß, Fränkel und Allers), Persulfate (Ewins), Sublimat (Comesatti, Ewins), Mangandioxyd (Seidell, Zanfrognini) verschärfen diese Oxydationsfärbungen und eignen sie für quantitative Bestimmungen. Wesentlich für die von den verschiedenen Autoren auf Grund dieses Verhaltens ausgearbeiteten colorimetrischen Verfahren, ist die Vermeidung eines zu starken Oxydationsmittels, oder eines zu großen Überschusses des-

selben, weil beide Umstände die Oxydationsfarbe zu zerstören oder zu verdecken vermögen.

Auch verschiedene andere Dioxyphenylalkamine geben die beschriebenen Oxydationsfarbungen. Die Empfindlichkeitsgrenze ist für die einzelnen Substanzen verschieden (Ewins). Von Interesse ist, daß die Ketonbasen Aminoaceto-, Methylaminoaceto-, Äthylaminoaceto-, Propylaminoacetobrenzcatechin und Aminoacetopyrogallol, die beschriebenen Oxydationsreaktionen nicht zeigen. Auch bei den primären und sekundären Dioxyphenylalkylaminen und -Alkanolaminen, welche die Reaktion geben, zeigen sich Verschiedenheiten in der Geschwindigkeit, mit welcher die Oxydationsfarbung unter den verschiedenen Bedingungen auftritt. Diese Differenzen, welche mit der Oxydabilität der Verbindungen in keinem direkten Zusammenhang stehen, verdienen Beachtung mit Hinblick auf die Spezifität, die bei biologischen Oxydationsprozessen im allgemeinen und bei der von Bloch studierten fermentativen Veränderung von Brenzcatechinderivaten im besonderen festgestellt worden ist.

Reduktionsfarbung. Hier ist namentlich die Reaktion von Folin und Denis in Erwägung zu ziehen. Sie beruht auf der Reduktion der Phosphorwolframsäure zu einer intensiv blaugefärbten niedrigeren Oxydationsstufe. Die Reaktion ist sehr empfindlich und zeigt $^1/_{300}$—$^1/_{400}$ mg Adrenalin an. Sie ist jedoch nicht spezifisch. Auch andere reduzierende Substanzen, namentlich Phenol und Harnsäure geben mit dem Phosphorwolframsäurereagens eine Blaufärbung, die geringe Beständigkeit der Reduktionsfarbung kann die Resultate ebenfalls trüben. Immerhin sind die mit der Methode von Folin, Cannon und Denis erzielten Resultate relativ genau und stimmen mit den durch die Blutdruckbestimmung ermittelten Adrenalinwerten ziemlich gut überein.

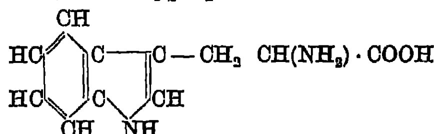
Der Umstand, daß die Intensität der S. 273 u. ff. beschriebenen pharmakodynamischen Wirkungen des Adrenalins unter gewissen Bedingungen proportional der Adrenalinmenge ist, gewährt eine vielfache Möglichkeit, um diese Base mit Hilfe biologischer Testobjekte nachzuweisen und zu bestimmen. Die Wirkungen auf den Blutdruck, auf die überlebenden Gefäße, auf den isolierten Uterus, auf das enukleierte Froschauge, auf den Zuckerstoffwechsel, sie alle stellen sowohl in quantitativer, wie in qualitativer Hinsicht ein Maßstab für das Vorhandensein von Adrenalin dar. Während aber die Messung der Uteruswirkung (Fränkel), der Mydriasis der Froschpupillen (Meltzer, Ehrmann, Abderhalden und Thieß, Schultz, Comesatti), der Glucosurie (Abderhalden und Kautsch, Watermann) sich für genaue Bestimmungen weniger gut eignet, erwiesen sich die steigernde Wirkung auf den Karotisblutdruck narkotisierter oder decerebrierter Tiere (Dale, Barger und Dale, Elliot) und der vasokonstringierende Einfluß auf die isolierten Froschgefäße (Trendelenburg) als ziemlich sichere Grundlagen einer physiologischen Adrenalinbestimmung.

Da auch andere gefäßverengernde Stoffe, wie sie in physiologischen Extrakten vorkommen am Läwen-Trendelenburgschen Präparat Adrenalin vorzutauschen vermögen (O'Connor) kann in einzelnen Fällen durch die tonussenkende Wirkung des Adrenalins auf den überlebenden Meerschweinchendarm (Guggenheim und Löffler) als Kriterium herbeigezogen werden. An diesem Testobjekt zeigt sich die Wirkung ebenfalls noch in sehr großer Verdünnung (1:200 Millionen bis 1:500 Millionen), jedoch scheint die pharmakologische Grenzkonzentration je nach dem Zustand des Testobjektes zu variieren.

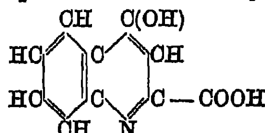
IX. Gruppe.

Das Indoläthylamin.

Der natürliche Mittelpunkt aller Betrachtungen über biogene Indolderivate ist die von Hopkins und Cole entdeckte Indolaminopropionsäure, das Tryptophan



Der natürliche Aufbau dieser eigenartig konstituierten Aminosäure ist uns ebensowenig bekannt, wie ihre spezielle biologische Funktion; wir wissen nur, daß sie in verschiedenen Eiweißkörpern als Baustein auftritt, und zwar in weit geringerer Menge als die meisten anderen Aminosäuren, doch ist ihre Anwesenheit offenbar unbedingt notwendig, wenn ein für den Tierkörper vollwertiges Eiweiß aufgebaut werden soll. Was wir von sekundären Umwandlungsprodukten des Tryptophans außer der Kynurensäure



sicher kennen, sind bakterielle Stoffwechselprodukte bezw. ihre Derivate. Auch die Kynurensäure deutet wahrscheinlich nur einen Seitenweg der Tryptophanverwertung im Tierkörper an Sie ist bis jetzt nur als Stoffwechselprodukt des Hundes und

des südamerikanischen Steppenwolfes nachgewiesen worden, und auch bei diesen kennzeichnet sie nach den Arbeiten von Homer nur die Richtung, in welcher ein fur das Bedurfnis des Organismus nicht verwertbarer Überschuß der Aminosaure eliminiert wird und sie ist keineswegs eine für die Bildung lebenswichtiger Substanzen notwendige Zwischenstufe

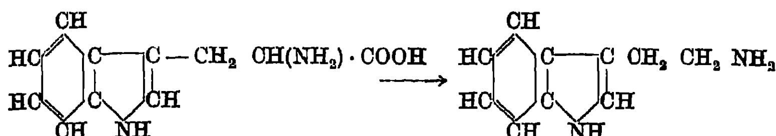
Es ist zwar naheliegend, daß die ausgesprochene chromogene Natur des Indolkomplexes mit der Entstehung tierischer Pigmente und Farbstoffe in Zusammenhang gebracht wird, doch kann dieser Gedanke ebenso wie die Vorstellung, der im Indol enthaltene Pyrrolkern werde fur den Aufbau des Hamatinkomplexes verwertet, bis zur Ermittlung sicherer Tatsachen nur als Arbeitshypothese aufgefaßt werden.

Auch uber die Entstehung des Indolkerns im pflanzlichen Organismus besitzen wir keine Anhaltspunkte Wir wissen noch nicht, ob die Indoxylbildung indigofuhrender Pflanzen (Isatis tinctoria, Indigo indigofera) den Weg uber das Trypthophan nimmt, auch die Herkunft der in vielen Blumenduften exhalierten Indolderivate (Indol, Skatol) ist ungeklart Nur in der tropischen Erythrina Hypaphorus ist ein Umwandlungsprodukt des Tryptophans, das Hypaphorin (vgl S 222) aufgefunden worden, doch ist die hier vorliegende erschöpfende Methylierung des Tryptophans zweifellos ein Ausnahmefall

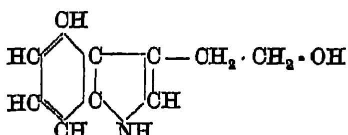
Wahrend das biochemische Verhalten des Tryptophans in den höheren Organismen nur in wenigen Punkten aufgeklart ist, sind im Stoffwechsel der Mikroorganismen eine Reihe von Abbauprodukten, das Indol, die Indolcarbonsaure, die Indolessigsaure, die Indolpropionsaure, das Skatol, die Indolmilchsaure, der Indolathylalkohol, bekannt geworden. Zu diesen hat sich in neuester Zeit auch ein Amin, das Indolathylamin gesellt. Dieses ist das einzige Abbauprodukt, welches ausgesprochenen basischen Charakter besitzt.

Eine nur unvollkommen charakterisierte Indolbase ist das **Skatosin** $C_{10}H_{12}O_2N_2$, von Braun und von Swain aus autolysiertem Pankreas nach umständlichem Verfahren als Benzoylderivat isoliert. Das Hydrochlorid $C_{10}H_{16}O_2N_2$ 3HCl (?) schiefwinklige Blättchen aus konzentrierter, wäßriger Lösung vom Schmelzpunkt 345—355° Die Benzoylverbindung $C_{10}H_{12}O_2N_2(C_6H_5CO)_4$ schmilzt bei 169°, wenig löslich in Äther, unlöslich in Benzol.

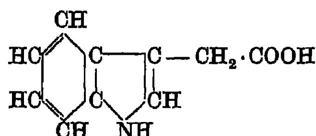
Das Indolathylamin bildet sich aus Tryptophan durch Abspaltung des endstandigen Carboxyls



Diese Abspaltung wird durch gewisse Bakterienarten erzielt, und zwar sind hierzu besonders solche Organismen befähigt, welche auch das Histidin und das Tyrosin zu decarboxylieren vermögen (Ewins und Laidlaw). Eine intermediäre Bildung von Indoläthylamin kann man jedoch auch bei jenen biologischen Prozessen annehmen, bei welchen es gelungen ist, Indoläthylalkohol, Tryptophol·



nachzuweisen, da die Bildung dieses Körpers voraussichtlich über die Aminstufe erfolgt (F. Ehrlich) Auch die in den Fäulnisprodukten und auch im Harn höherer Tiere und des Menschen nachgewiesene Indolessigsäure



mag aus dem gleichen Grunde als Indicator für intermediär gebildetes Indoläthylamin aufgefaßt werden. Auch durch Erhitzen über den Schmelzpunkt gelingt es unter geeigneten Bedingungen das Tryptophan in das entsprechende Amin zu verwandeln Die Indolaminopropionsäure verhält sich also in dieser Hinsicht gleich wie das Tyrosin. Die Synthese des Amins gelang Ewins und Laidlaw in Anlehnung an die Fischersche Indolsynthese

Das Amin bildet farblose Nadeln aus Alkohol + Benzol Schmelzpunkt 145—146°, sehr leicht löslich in Alkohol, Aceton, fast unlöslich in Wasser, Äther, Chloroform Es zersetzt sich beim Erhitzen unter gewöhnlichem Druck. Gibt mit Glyoxylsäure und konzentrierter H_2SO_4 die blauviolette Färbung des Tryptophans noch bei einer Verdünnung von 1 : 300 000, die Bromreaktion des Tryptophans bleibt aus.

Das **Chlorhydrat** $C_{10}H_{12}N_2$ HCl, farblose Prismen aus 95%igem Alkohol + Äther Schmelzpunkt 256°, löslich in ca. 12 Teilen Wasser bei 18°, sehr leicht löslich in heißem Wasser.

Das **Pikrat** $C_{10}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ bildet dunkelrote Krystalle aus verdünntem Aceton, Schmelzpunkt 242—243° unter Zersetzung, fast unlöslich in Wasser, sehr wenig löslich in Alkohol, Chloroform, Essigester, leicht löslich in Aceton.

Das **Pikrolonat**, chromgelbe Prismen aus Wasser, schmilzt bei 231° unter Zersetzung

Analog dem Phenyläthylamin (vgl S 249) und dem Oxyphenyläthylamin (vgl. S. 257) erfolgt der Abbau des Indoläthylamins im Organismus der Säugetiere über den Indoläthylalkohol zur Indolessigsäure. **Ewins** und **Laidlaw** haben dies in Perfusionsversuchen an der überlebenden Leber und in Fütterungsversuchen am Hund in eindeutiger Weise demonstriert. Den als Zwischenprodukt gebildeten Indoläthylalkohol haben **Guggenheim** und **Löffler** nachgewiesen Die gebildete Indolessigsäure wird im Organismus an Glykokoll gekuppelt und gelangt als **Indolacetursäure** zur Ausscheidung. Die in pathologischen Harnen auftretende **Uroroseinreaktion** (Rotfärbung bei Zusatz von $^1/_{10}$ Volumen 25%iger Salzsäure bei Gegenwart eines Oxydationsmittels) ist durch die Anwesenheit dieser gepaarten Indolsäure bedingt (vgl. auch **Herter**, **Ewins** und **Laidlaw**)

Ein Teil der Indolessigsäure wird jedoch weiter oxydiert und gelangt nicht zur Ausscheidung Je nach den Bedingungen mögen hierbei verschiedene Abbaustufen, Skatol, Indol, Indolcarbonsäure, Indolaldehyd passiert werden Im Säugetierorganismus scheint eine völlige Aufspaltung des Indolringes zu erfolgen, da neben der Indolessigsäure kein anderes Indolderivat im Harn ausgeschieden wurde. Offenbar geht der Abbau auch nicht über die Kynurensäure (**Ewins** und **Laidlaw**)

Indoläthylamin wird von den Versuchstieren in ziemlich großen Dosen vertragen. Einem Hund konnten 0,5 g per os verabreicht werden Größere Dosen bewirkten Erbrechen. Subkutane Dosen rufen an Kaninchen und Katzen in kleineren Gaben keine merklichen Symptome hervor; nach Dosen von 100 mg konnten an Katzen bisweilen schnellerer Herzschlag, Nausea und Salivation beobachtet werden. Nach intravenöser Eingabe von 10 mg zeigten sich bei einem Kaninchen spastische Kontraktion der Glieder, denen ein Tremor folgte. Die Erscheinungen gingen in etwa einer Minute wieder vorüber. Injektion von 20 mg ver-

ursachte an einer kleinen Katze innerhalb 30 Sekunden heftige tonische und klonische Krampfe, Tremor, Dilatation der Pupille und Speichelsekretion Die Vergiftung erreichte ihren Hohepunkt in einer Minute, das Tier erholte sich nach 3 Minuten. Die krampferregende Wirkung, die auch an Kaltblutern zutage tritt, beruht auf einer Reizung des Zentralnervensystems, sie bleibt aus nach dessen Zerstorung Der Blutdruck der Katze wird von Indolathylamin bei intravenoser Injektion erheblich vermehrt. Der rapide Anstieg wird begleitet von einer Zunahme des Herzschlages, er kehrt rasch wieder zum normalen zuruck Die Blutdruckerhohung ist zum Teil zentraler Natur und auf die krampferregende Wirkung zuruckzuführen, welche eine Erhöhung des Abdominaldruckes bedingen. An ätheranästhesierten Tieren ist die Blutdrucksteigerung weniger hoch als an decerebrierten Bei jenen wird schon nach relativ kleinen Dosen (5 mg) die Respiration stillgestellt, eine Wirkung, die vorzugsweise der Beeinflussung des Respirationszentrums durch das Narkoticum zuzuschreiben ist.

Die Blutdruckwirkung wird namentlich durch Gefäßverengerung und vermehrte Herztatigkeit (Beschleunigung des Herzschlages und des Koronarkreislaufes) bedingt. Die gefäßverengernde Wirkung beruht auf einer Beeinflussung der glatten Muskulatur und zeigt sich auch noch nach Eingabe von großen Dosen Atropin und Curare Nicotin verringert die Gefäßwirkung auf etwa die Halfte. Auch Ergotoxin setzt die drucksteigernde Wirkung herab.

Gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung zeigt sich eine Erschlaffung des Uterus, welche auch nach Durchschneidung des Hypogastricus weiter besteht. Dagegen wird am ausgeschnittenen Katzenuterus, sowohl am graviden als am nichtgraviden, eine motorische Wirkung ausgelost. Am Kaninchen- und Meerschweinchenuterus ist die Base ohne ausgesprochenen Effekt

Der Darm und die Blase der Katze werden durch Indoläthylamin in geringem Maße erregt; ebenso der isolierte Retractor penis. Die Pankreassekretion wird nicht beeinflußt. Eine Förderung der Speichelsekretion ist zentralen Ursprungs.

Nach intravenoser Eingabe von 10—20 mg an eine decerebrierte Katze erfolgt maximale Pupillenverengerung, die eine Minute lang anhält. Eine weitere Dose von 20 mg bewirkt Erweiterung, die wieder in eine Myosis übergeht. Atropin verhindert diese Myosis nicht, sie ist offenbar eine direkte Muskelwirkung Die Dilatation

bei Reinjektion beruht auf einem zeitweisen Vorwiegen eines motorischen Effektes auf den Dilatator über die gleichzeitig ausgeübte, aber erst nachher zur Geltung kommende, motorische Wirkung auf den Sphinkter An einer anästhesierten Katze wird diese Wirkung nicht beobachtet, auch nicht nach subkutaner Verabreichung der Base (Laidlaw).

Schlußbetrachtungen.

In den vorstehenden Kapiteln ist versucht worden, eine große Zahl in der Natur vorkommender und synthetisch hergestellter basischer Substanzen vom chemischen Gesichtspunkte aus in wenige Gruppen einzureihen und deren chemisches Verhalten, pharmakologische Eigenschaften und physiologische Bedeutung zusammenfassend und erschöpfend darzustellen.

Das Bestreben, einen Einklang zu finden zwischen chemischer Konstitution, pharmakologischer Wirkung und biologischer Wertigkeit war um so schwieriger zu erfüllen, als neben den unausgleichbaren Differenzen, welche diese verschiedenen Arten der Naturbetrachtung zur Zeit voneinander trennen, trotz den großen Fortschritten der letzten Jahrzehnte noch zahlreiche Lücken klaffen. Zukünftige chemische und biologische Forschungen werden diese zweifellos ausfüllen.

Die Chemie wird in systematischer Weise Homologe und Derivate der natürlichen Verbindungen aufbauen, deren Untersuchung zur Beantwortung pharmakologischer oder physiologischer Fragestellungen nötig erscheint. Die Pharmakologie wird in immer präziserer Form versuchen, die Gesetzmäßigkeiten zu ermitteln, welche zwischen diesen chemischen Variationen und den Wirkungen am Tierkörper bestehen, und sich bemühen, daraus Schlüsse zu ziehen auf die Struktur und die Reaktionsfähigkeit vitaler Systeme. Die vergleichende Biochemie der Pflanzen und Tiere wird immer mehr die Einheitlichkeit der Gesetze erkennen, welche die Vorgänge in der belebten Materie beherrschen. Wo auf den ersten Blick prinzipielle Ungleichheiten zu bestehen scheinen, werden sich beim näheren Zusehen nur quantitative Unterschiede herausstellen. Die synthetischen und abbauenden Fähigkeiten der arbeitenden Zelle werden sich, chemisch betrachtet, immer mehr als das eine, nach innerer Struktur und nach äußeren Bedingungen unendlich

fein abgetonte, Vermogen der lebendigen Substanz zur oxydativen Hydrolyse und zur reduktiven Dehydratation herausstellen.

Die zukünftige Arbeit wird aber nicht bloß die Erkenntnis der biogenen Amine vertiefen und zusammenhängender gestalten, sondern befruchtend auf die Gebiete der Physiologie und Pathologie ubergreifen und deren Probleme in ihren Bereich ziehen Die in neuester Zeit mit soviel Begeisterung wieder in Angriff genommenen Fragen der Ernahrung und des Wachstums dürften sicher aus dem Gebiete der biogenen Amine manche, wenn auch nicht die ausschließliche Antwort erhalten Der unklare Begriff „Vitamine" wird sich auflosen in eine Summe hemmender und fordernder Wachstums- und Diatfaktoren, woran eine große Zahl anorganischer und organischer Substanzen teilnehmen. Daß neben Salzen und bestimmten Aminosäuren, wie Tryptophan, auch Lysin, Arginin, Histidin, d h Substanzen, die hier den biogenen Aminen zugeteilt sind, eine hervorragende Rolle spielen, ist schon S 6 betont worden Auch andere zu stickstoffreichen basischen Produkten in enger Beziehung stehende cyclische Körper (Pyrimidinderivate, Nicotinsaure) vermogen einen wesentlichen Einfluß auszuüben (Funk, Williams)

Die Bakteriologie und Mykologie wird aus der genauen Kenntnis der biogenen Amine wertvolles Material schopfen Die Moglichkeit der Isolierung und Bestimmung dieser stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte mit chemischen oder biologischen Methoden mag nicht nur ein diagnostisches Merkmal abgeben, sondern auch die biologischen Gesetze der Mikroorganismenwelt erschließen helfen und neue Kenntnisse über Virulenz und pathologischen Charakter und vielleicht auch therapeutische Hinweise bringen

Die Lehre von der inneren Sekretion ist durch die Entdeckung und Erforschung des Adrenalins in weitgehendster Weise gefordert worden. Wohl die nächste Zukunft wird uns durch die Isolierung und die Konstitutionsermittlung des Hypophysenprinzips weitere Aufklärung bringen Es besteht gewiß kein Zweifel mehr daran, daß die von Olivier und Schafer in der Hypophyse entdeckte pharmakologisch aktive Substanz zu den biogenen Aminen gehort. Sie ist wasserloslich, kochbestandig, difundierbar und fallt mit Phosphorwolframsäure und mit Quecksilbersalzen (Führer, Höchst) Ihre uberaus große Empfindlichkeit gegen Alkalien weist auf das Vorhandensein ester- oder anhydridartiger Bindungen. Die positive Reaktion mit Diazobenzolsulfosäure

(Paulys Reaktion) deutet auf die Anwesenheit einer Imidazolgruppe (Aldrich), die optische Aktivität (Hochst) auf ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Schlüssig für die chemische Konstitution können alle diese Beobachtungen erst dann werden, wenn es gelungen ist, den oder die aktiven Körper rein darzustellen, dann werden auch die eigenartigen pharmakologischen Eigenschaften (Dale, Fühner, Guggenheim), welche das Hypophysenprinzip als peripher, jenseits der sympathischen Endigungen, auf die glatte Muskulatur einwirkendes Agens charakterisieren, richtig bewertet werden.

Ein komplizierter aufgebautes biogenes Amin glaubt Robertson aus dem Vorderlappen der Hypophyse isoliert zu haben. Es ist wasser- und alkohollöslich, phosphor- und mosithaltig und soll auch einen Imidazolkern einschließen. Neben zwei nach van Slyke bestimmbaren Aminogruppen ist noch eine dritte, Imidogruppe, vorhanden, die erst nach der Hydrolyse mit Baryt titrierbar wird. Die Gewinnung des amorphen Produktes erfolgte durch Fällung eines konzentrierten alkoholischen Extraktes mit wasserfreiem Äther. Die Tetellin genannte Substanz darf wohl kaum als chemisches Individuum angesprochen werden. Es soll in kleinen Dosen das Wachstum junger Mäuse in eigenartiger Weise beeinflussen.

Definierter und sicherer sind unsere Kenntnisse über ein anderes innersekretorisches Produkt, das Sekretin (Dixon und Hamlin, Bayliß und Starling, Lalou, Forster, Dakin und Ransom, Popielski). Es findet sich vorzugsweise in der Duodenalschleimhaut und in den oberen Teilen des Dünndarms in einer unlöslichen Form. Durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure wird das Prinzip löslich und resorbierbar. In dieser Form übt es auf die sekretorische Tätigkeit des Pankreas eine spezifisch fördernde Wirkung aus. Auch die peptolytischen, amylolytischen und lipolytischen Fermente von Pankreasbrei werden durch das Sekretin aktiviert. Das Sekretin ist thermostabil, diffundierbar, beständig gegen verdünnte Säuren und Alkalien, nicht fällbar durch Gerbsäure und Alkohol, durch Metallsalze wird es gefällt, dabei aber gleichzeitig inaktiviert. Auch Pankreassaft macht das Prinzip unwirksam, ebenso oxydierende Agenzien. Von dem in der Darmwand normalerweise enthaltenen blutdrucksenkenden Prinzip (β-Imidazolyläthylamin, vgl. S. 187) ist es verschieden, auch von Cholin unterscheidet es sich durch die Unbeeinflußbarkeit seiner Wirkung durch Atropin. Nach Popielski ist die Sekretinwirkung nicht einem spezifischen Prinzip der Duodenalschleimhaut zuzuschreiben, sondern die Wirkung eines in allen Teilen des Verdau-

ungstraktus und auch in anderen Organen (Gehirn, Blut) enthaltenen Prinzips, des Vasodilatins. Kürzlich hat le Heux nachweisen können, daß die vom isolierten Darm verschiedener Säugetiere sezernierten, die Darmtätigkeit, durch Reizung des Auerbachschen Plexus, automatisch erregenden Substanzen zum größten Teil aus Cholin bestehen. Er hat daher das Cholin als Hormon der Darmbewegung angesprochen.

Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß auch andere Organe innerer Sekretion (Schilddrüse, Thymus, Ovarien, Hoden) in die Blutbahn relativ einfach konstituierte aminartige Bestandteile abgeben, die, mindestens zum Teil, Träger spezifischer Funktionen dieser Organe darstellen. Wenigstens sind mit den aus diesen Drüsen gewonnenen eiweißfreien wäßrigen Extrakten Thyreoglandol, Thymoglandol, Luteoglandol Effekte erzielt worden, die auf das Vorhandensein spezifischer Körper hindeuten (Abelin, Asher, Romeis). Im eiweißfreien Milchextrakt fand Berlin neben Cholin, eine auf die Darmmuskulatur sehr stark wirksame Base, welche sich mit Histamin nicht identisch erwies. Auch die Versuche von Abderhalden mit fermentativ hydrolysierten abiureten Abbauprodukten der drüsigen Organe sprechen dafür, daß nicht, wie dies früher geglaubt wurde, die hochmolekularen Eiweißkomplexe die alleinigen Träger des physiologischen Effektes innersekretorischer Drüsen sind und daß die Hormone wie das Adrenalin vielleicht aus dem Eiweißverband losgelöste und modifizierte Bruchstücke des Proteinmoleküls darstellen.

Auf das Vorkommen von unbekannten aktiven Substanzen im Serum und Plasma verschiedener Blutarten ist schon S. 265 aufmerksam gemacht worden, hier seien noch ergänzend die Arbeiten von Gubary, Guber, Kaufmann, Vogtlin und Macht, Dittler erwähnt, welche ähnliche Beobachtungen enthalten. Eine aktive Substanz ist von Le Sourd und Pagnier aus Blutplättchen, ein mit Cholin nicht identisches Prinzip von Vincent und Sheen und von Kaufmann in Nervenextrakten bezw. Liquor cerebrospinalis festgestellt worden. Berlin und Kutscher fanden ein mit β-Imidazolyläthylamin nicht identisches Imidazolderivat in pathologischer Lumbalflüssigkeit. Es wird in diesen Fällen bei der geringen Quantität der in Betracht kommenden Substanzen für den Chemiker eine äußerst schwierige Aufgabe sein, die beobachteten pharmakologischen Effekte auf eine definierte materielle

Grundlage zuruckzufuhren Wenn aber eindeutige pharmakologische und analytische Methoden zu Hilfe gezogen werden, scheint ein Erfolg dennoch nicht ausgeschlossen Die Ergebnisse, welche die systematische Aufteilung der Harnbestandteile und der Extraktivstoffe der Muskeln durch Kutscher und Gulewitsch und deren Schuler gebracht haben, werden den Weg zeigen, der uber unbestimmte Begriffe hinaus zu definierten chemischen Korpern und damit zu wissenschaftlich und praktisch verwertbaren Resultaten fuhrt Auch die seit Bouchardt immer wieder beachtete Giftigkeit des Harns — wir verweisen auf die von Pfeiffer und Albrecht studierte Toxurie bei Schwangerschafts- und anderen Krankheiten, auf die Toxizitat des Harns bei Masern (Aronson und Sommerfeld), auf das Vorkommen von Pressor- und Depressorsubstanzen (Abelous und Bardier, Taylor und Pearce) kann unter Berucksichtigung der aus dem Studium der biogenen Amine gewonnenen Daten den Ausgangspunkt wertvoller Forschungen ergeben.

Wenn auch die Bildung von endogenen und exogenen Toxinen ein sehr kompliziertes Phanomen darstellt, so mag doch die Entstehung stark toxischer Spaltprodukte aus Eiweiß oder Phosphatiden wie sie nach Vorstehendem moglich erscheint, ein Licht auf diese bis jetzt so wenig geklarten Erscheinungen werfen. Dabei kann man sehr wohl eine innige Verknupfung kolloid chemischer Vorgange mit der Toxinbildung annehmen (Handowsky und Pick) Denkt man an die große Adsorptionsfahigkeit gewisser Amine, an Korper mit hoch entwickelter Oberflache, so erscheint die Annahme Dorrs gerechtfertigt, daß infolge einer Änderung der Oberflachenbeschaffenheit ein an die Kolloide adsorbiertes Toxin bei der experimentellen oder pathologischen Schadigung frei wird Mit gleicher Berechtigung kann man aber dieses freiwerdende Toxin, ebenso wie die Kolloidentmischung als Ursache von Vergiftungserscheinungen resp von Krankheitssymptomen ansehen Auf jeden Fall wird das Studium der chemischen neben dem der physikalischen Veranderung fruchtbringend sein

---

Literaturverzeichnis.

Vorbemerkungen.

Für jedes der einzelnen vorstehenden 11 Kapitel ist der Übersichtlichkeit halber ein besonderes alphabetisches Literaturverzeichnis zusammengestellt worden. Arbeiten, die bei den verschiedenen Gruppen erwähnt werden mußten, sind nur einmal mit dem vollen Titel und Zitat angeführt. Auf diese wird gegebenenfalls zurückverwiesen. Z. B. wird die im 2. Kapitel zitierte Arbeit von Ackermann und Schütze im Literaturverzeichnis der Betaine nicht mehr angeführt, doch ist dort unter Ackermann und Schütze durch die Bemerkung „siehe 2" angegeben, daß die betreffende Arbeit im 2. Kapitel bereits zitiert worden ist. Wenn sich im gleichen Kapitel verschiedene Publikationen desselben Autors vorfinden, so ist es möglich, durch die in den Klammern „[" angegebenen Zahlen, welche sich auf die Seite beziehen, wo die betreffende Arbeit erwähnt ist, zu entscheiden, welche der verschiedenen Arbeiten an der betreffenden Stelle in Betracht kommt. Die Titel der französischen und englischen Originalarbeiten sind ins Deutsche übertragen worden.

---

1. Einleitung und Allgemeines.

Ackermann, siehe 5.

Barger und Walpole, Isolierung der drucksteigernden Substanzen im faulen Fleisch. Jl. of Physiol. 38 (1909), 343 [16].

Baumann und Udrantzki, Über das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomainen bei Cystinurie. Zeitschr. f. physiol. Chem. 13 (1889), 562 [5].

Bergmann und Schmiedeberg, Über das schwefelsaure Sepsin (das Gift faulender Substanzen). Zeitschr. f. d. med. Wissensch. 1868, 497 [3].

Berthelot, Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie 1852, 551 [10]

Berthelot und Bertrand, Über einige Eigenschaften des Bacillus Aminophilus intestinalis. C. r. de l'Acad. 154 (1912), 1826 [5, 187]

Bertrand und Berthelot, Über Ptomain produzierende Bakterien in der menschlichen Darmflora. The Lancet 1913, 8 [5, 187, 188].
— — siehe auch 7 und 9
Bouchard, Experimentelle Untersuchungen über die Giftigkeit des normalen Harns. C r. de la Soc. de Biol. 1884, S 665 [4, 298].
— Über die normal im Organismus existierenden Gifte und besonders über die Giftigkeit des Harns. C. r. de l'Acad 102 (1886), 727 [4, 298].
— Einfluß der Abstinenz, der Muskelarbeit und der komprimierten Luft auf die Schwankungen der Giftigkeit des Harns. C r de l'Acad 102 (1886), 1127 [4, 298].
— Leçons sur les autointoxications Paris 1887 [4, 298]
v **Braun**, Die Einwirkung von Bromcyan auf tertiäre Amine. Ber. d Deutsch. chem Gesellsch. 33 (1900), 1428 [24]
Brieger, Über Ptomaine. I Hirschwald, Berlin 1885 [4, 18, 26, 34, 48]
— Weitere Untersuchungen über Ptomaine II. Hirschwald, 1885 [4, 18, 26, 34, 48].
— Untersuchungen über Ptomaine. III Hirschwald, 1886 [4, 18, 26, 34, 48, 75, 167, 218, 233, 234, 235, 238, 253].
Brochet und Cambier, Bull Soc. Chim. de Paris 13 [3], 534 [10, 50].
Drummond, J. C, Beobachtungen über die Phosphorwolframate gewisser Basen und Aminosäuren. Biochem. Journal 12 (1918) 5—24 [16].
Dupré, Über eine dem Chinin gleichende fluoreszierende Substanz. Proc. Royal 15 (1866), 73 [3].
— Über den alkaloidartigen Körper im Organismus. Ber. d Deutsch chem. Gesellsch 7 (1874), 1491 [3]
Engeland und Kutscher, Über Liebigs Fleischextrakt Zeitschr. f. Unters von Nahrungs- u Genußmittel 16 (1908), 658 [18].
Erdmann, Über Alkylamine als Produkte der Kjeldahl-Verbrennung. Journ. of Biol. Chem. 8 (1910), 42 [23]
Folin, Das Auftreten und die Bildung von Alkylharnstoffen und Alkylaminen Journ. Biol Chem 8 (1916), [20, 23].
Fränkel und Elfer, Über das Trocknen von Geweben und Blut für die Darstellung von Lipoiden Biochem Zeitschr. 40 (1912), 138—44 [16]
Gautier, Über die Entdeckung von tierischen Eiweißkörpern entstammenden Alkaloiden C r. de l'Acad. 94 (1882), 1119—1122 [3, 31, 246]
— Über den Mechanismus der fauligen Gärung und über die dabei entstehenden Alkaloide C r de l'Acad 94 (1882), 1357 [4, 31, 246].
Gautier und Etard, Über den Mechanismus der fauligen Gärung und die dabei entstehenden Alkaloide C. r de l'Acad. 94 (1882), 1598 [31, 36, 51]
— — Über die Produkte, welche der bakteriellen Gärung der Eiweißsubstanzen entstammen. C r. de l'Acad. 97 (1883), 263—267 [31, 51].
Griffith, Ein aus Urin in einem Falle infektiöser Krankheit ausgezogenes Ptomain. Chem. news 61, S. 87 [4].
— Ptomaine aus dem Urin bei einigen Infektionskrankheiten. C. r de l'Acad. 113 (1891) 656 vgl. auch C. r de l'Acad 114, 497, 1382, 115, 185, 668, 116, 1205; 117, 744 [4].

Guareschi und Mosso, Die Ptomaine, chemische, physiologische und gerichtlich-medizinische Untersuchungen. (1883) [247]
Gulewitsch, siehe 6
— und Krimberg, siehe 8.
Herter, Über bakterielle Vorgänge im Darmkanal einiger Fälle vorgeschrittener Anämie, mit spezieller Berücksichtigung des Bacillus aerogenes Capsulatus (Gas-Bacillus). Jl. of Biol Chem 2 (1916), 1 [5]
Herzig und Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen Berlin, Julius Springer [23]
Heß und Muller, Über Anämien. Wien klin. Wochenschr. 11 (1904), 261 [5, 187, 259]
Hopkins und Willock, Die Bedeutung individueller Aminosäuren im Stoffwechsel Journ of Physiol. 35 (1907), 88—102 [6].
— siehe auch 6 Acroyd und Hopkins.
Jakobs, Über die Entfernung der Phosphorwolframsäure aus wäßrigen Lösungen Jl. of Biol. Chem. 12 (1912), 429—430 [17].
Kossel, Einige Bemerkungen über die Bildung der Protamine im Tierkörper. Zeitschr f physiol Chem. 44 (1905), 347 (siehe auch 5, 6 und 7 [6]
— und Kutscher, siehe 5.
Krimberg, siehe 8.
Kutscher, Über Liebigs Fleischextrakt Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 10 (1905), 528; 11 (1906), 582 [14, 17]
— siehe auch 4 und 7.
Löb, Die Methylierung des Glykokolls mittels Formaldehyd Biochem. Zeitschr. 51 (1913), 116—127 [10]
Mellanby und Twort, siehe 7.
Öchsner de Conink, Über die Produkte der bakteriellen Gärung der Tintenfische Assoc. franc. pour l'avanc d Sciences C. R XV Nancy I (1886), 112 [4, 247].
— — Beitrag zum Studium der Ptomaine. C. r. de l'Acad. 106 (1888), 858; 108 (1889), 58—59, 110 (1890), 1339—1341; 117 (1895), 1097 bis 1098 [4].
— — Über die Ptomaine. C. r. de l'Acad. 112 (1891), 584—585 [4].
— — Über ein Oxyptomain. C r. de l'Acad. 126 (1898) 651 [4, 246].
Osborn-Ferry und Wakemann, Der vergleichende Nährwert gewisser Proteine und die Frage des Eiweißminimums. Jl. Biol. Chem. 20 (1915), 351—378 [6]
Osborne und Mendel, Das Wachstum von Ratten bei Kostsätzen aus isolierten Nährsubstanzen. Biochem. Jl. 10 (1916), 534—538 [6]
— — siehe auch 5.
Pictet, Die Molekularstruktur und das Leben. Arch. des sciences physiques et naturelles 40 (1915), 181 [10, 125]
Pouchet, Untersuchungen über die Ptomaine und analoge Verbindungen. C. r. de l'Acad. 97 (1883), 1560—1562 [4].
Rettger, Fäulnisstudien. Journ. of Biol. Chem. 2 (1906), 71 [5].
Sabatier und Mailhe, Neue allgemeine Methode zur Darstellung der Alkylamine. C. r de l'Acad 148 (1909), 898—901 [10, 230].

Schulze, Zur Kenntnis der Zusammensetzung und des Stoffwechsels der Keimpflanzen Zeitschr. f physiol. Chem. 38 (1903), 199—258 (siehe auch Histidin, Arginin und Lysin) [6].
Selmi, Gazz. chimic 1872—1881; vgl. auch Guareschi, Die Alkaloide. Berlin (1896), 550 u. ff [6].
van Slyke, Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden V, S 995, Urban u. Schwarzenberg, Berlin [19].
— Die Analyse der Proteine durch Bestimmung der fur die verschiedenen Aminosäuren charakteristischen chemischen Gruppen. Jl. of Biol. Chem. 10 (1911/12), 15—65 [17, 19, 175, 176].
Sörensen und Anderson, Läßt sich der Stickstoffgehalt in Lysin und ähnlichen Verbindungen nach Kjeldahl bestimmen? Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 (1905), 429 [23].
Thompson, siehe 6.
Torquati, T, Untersuchungen über die Bildung von Hordenin während der Keimung der Gerstensamen. Arch. sperim. farmacol. 10 (1910), 62—70 [16].
Wechsler, Zur Technik der Phosphorwolframsäurefällungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 73 (1911), 138—143 [16].
Werner, siehe 2.
Züelzer und Sonnenschein, Über das Vorkommen eines Alkaloids in putriden Flussigkeiten Berl klin. Wochenschr. 1869, 121 [3]

2. Die Alkylamine.

Abderhalden und Weil, Über die Identifizierung der aus Proteinen der Nervensubstanz gewonnenen Aminosäuren von der Zusammensetzung $C_6H_{13}NO_2$. II. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 88 (1913), 272—275 [37]
Abelous und Bardier, Über die blutdruckerniedrigende und myotische Wirkung des normalen menschlichen Harns. C. r. de l'Acad. 148 (1909), 1471—1472 [43, 298].
— — Wirkung des Urohypotensins auf den arteriellen Blutdruck. C. r. de l'Acad. 149 (1909), 142—143 [43, 298].
— — siehe auch 11.
Ackermann, Über die Darstellung von ω-Aminosäuren aus Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr. 8 (1912), 301 [37, 242]
— Die Sprengung des Pyrrolidinringes durch Bakterien Zeitschr. f. Biol. 57 (1912), 104 [35].
— Über das Verhalten der Betaine bei der Fäulnis. Zeitschr. f. Biol. 64 (1914), 44—50 [31, 226].
— siehe auch 5 und 8.
— und Schutze, Über die Bildung von Trimethylamin durch Bacterium prodigiosum. Zentralbl. f. Physiol. 24 (1909), 210—211 [31, 76].
— — Über Art und Herkunft der flüchtigen Basen von Kulturen des Bacterium prodigiosum. Arch. d. Hygiene 73 (1910), 145—152 [28, 31, 76, 219]

Bain, Weitere Mitteilungen über die Pressorbasen des Harns Lancet 1910, 1190 [36, 40, 286]

— Die Pressorbasen des normalen Harns. Quart Jl. Exp Phys VIII, H. 2/3 (1914), 229—245 [36, 40, 286].

Barger und Dale, Aktive Prinzipien aus Mutterkorn Journ of Physiol. 38 (1909), [37].

— — Sympathomimetische Amine Journ. Physiol XLI (1911) [43, 246, 250, 251, 282, 283, 288]

— und Walpole, Isolierung der drucksteigernden Substanzen aus faulem Fleisch Journ of Physiol 38 (1909), 343 [36, 52, 246, 253, 254, 285]

Bauer, Der chemische Nachweis der degenerativen Nervenkrankheiten Beitrag zur chem Physiol. u Path 11 (1908), 502 [32]

— Methode zur quantitativen Bestimmung des Ammoniaks und Trimethylamins Zeitschr f. physiol. Chem. 86 (1913), 107—121 [50]

Bertheaume, Über die Trennung des Ammoniaks und der Amine mit Hilfe von siedendem, absolutem Alkohol. C r. de l'Acad 146 (1908), 1215—1217 [49]

— Chloroplatinate und Perjodide des Di- und Trimethylamins; Kritik uber ihre Anwendung zur Trennung dieser Basen. C r de l'Acad 150 (1910), 1063—1065 [48]

— Über eine neue Methode zur Bestimmung der 3 Methylamine und des Ammoniaks im Gemisch. C r de l'Acad 150 (1910), 1251—1253 [49].

— Über die Bestimmung der Methylamine im Gemisch mit einer großen Menge von Ammoniak C. r. de l'Acad 151 (1910), 146—149 [49].

Bigelow und Bacon, Zinnsalze in Konserven mit niedrigem Säuregehalt unter besonderer Berucksichtigung von Garneelenkonserven. Journ of Ind and Engin Chem 3 (1912), 832—834 [27]

Bocklisch, Über Fäulnisbasen (Ptomaine) aus Fischen Ber. d Deutsch. Chem Gesellsch. 18 (1885), 86 und 1920 [27, 30, 31, 39, 48].

Brasch, Über den bakteriellen Abbau primärer Eiweißspaltprodukte. Biochem Zeitschr. 18 (1909), 380 [41].

Brieger, Die Quelle des Trimethylamins im Mutterkorn Zeitschr. f. physiol. Chem 11 (1887), 184 [31, 66]

— siehe 1.

— Zur Kenntnis der Ätiologie des Wundstarrkrampfes nebst Bemerkungen uber das Cholerarot. Deutsch med Wochenschr. 1887, 303—469 [27, 122]

Brochet und Cambier, siehe 1.

Brown und Fraser, Über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung Proceed. of the Royal Soc. Edingburgh 1869, 556 [42].

Burn, Herzig und Meyers Reaktion auf Proteine und Aminosäuren angewendet. Biochem. Journal 8 (1914), 154—156 [28]

Carbone, Über die von Proteus vulgaris erzeugten Gifte Zentralbl. f. Bakteriol 8 (1890), 768; Riforma medica 202 (1890); Zentralbl. f. klin Med. 12 (1891), 594 [31]

Charitschkow, Zur Chemie der substituierten Merkuriammoniumverbindungen Journ Russ Phys. Chem. Ges. 39 (1907), 230—240 [46]
Ciamician und Ravenna, Untersuchungen über die Bildung der Alkaloide in den Pflanzen. Atti R Accad. dei Lincei 20 (1911), I, 614—624 [37, 123]
— und Silber, Chemische Lichtwirkungen Ber d Deutsch. chem Gesellsch. 48 (1914), 181—187 [28]
Czapek, Untersuchung über die Stickstoffgewinnung und Eiweißbildung der Pflanzen. Beitr zur chem Physiol. u. Pathol 1 (1902), 538 bis 560, [39].
— Untersuchungen über die Stickstoffgewinnung und Eiweißbildung der Schimmelpilze 2 Über die Verwendbarkeit von Aminen, Amiden und Ammoniaksalzen zum Eiweißaufbau bei Aspergillus niger von Tiegh Beitr. zur Chem. Physiol. u Pathol. 2 (1902), 557—590 [39].
Dale und Dixon, Die Wirkung von Pressorbasen, welche bei der Fäulnis entstehen Jl. of Physiol 39 (1909), 25 [44, 259, 260].
Delépine, Über eine neue Methode zur Trennung der Methylamine C. r. de l'Acad 122 (1896), 1064—1066 [50]
Desgrez und Dorléans, Einfluß einer Amingruppe auf den arteriellen Blutdruck. C. r de l'Acad. 156 (1913), 832—842 [42]
Dessaigne, Trimethylamin aus Menschenharn. Liebigs Annalen 100, 218 [31].
Dorée und Golla, Trimethylamin als normaler Bestandteil von menschlichem Blut, Harn und Cereprospinalflüssigkeit. Biochem. Jl 5 (1910), 306 [31, 46, 50]
Ehrenberg, Über einige in einem Falle von sogenannter „Wurstvergiftung" aus dem schädlichen Material dargestellte Fäulnisbasen. Zeitschr. f. physiol Chem. 11 (1887), 239 [30, 34].
Ehrlich, F., Über die Vegetation von Hefen und Schimmelpilzen auf heterocyclischen Stickstoffverbindungen und Alkaloiden. Biochem. Zeitschr 79 (1907), 152 [28].
– Über das natürliche Isomere des Leucins. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 40 (1907), 2538 [37, 38].
– Über den biochemischen Abbau sekundärer und tertiärer Amine durch Hefen und Schimmelpilze. Biochem. Zeitschr 75 (1916), 417 [28, 30, 39].
– und Lange, Über die Einwirkung von Mikroorganismen auf Betain. Zeitschr. Ver. Deutsch. Zuckerind. 1914, 158—171 [31, 210, 218].
– — Zur Kenntnis der Biochemie der Käsereifung. I. Über das Vorkommen von p-Oxyphenyläthylamin im normalen Käse und seine Bildung durch Milchsäurebakterien Biochem. Zeitschr. 63 (1914), 156 [31, 36, 253, 286]
– und Pistschimuka, Überführung von Aminen in Alkohole durch Hefe- und Schimmelpilze. Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 45 (1912), 1006 [37, 41, 256, 258].
Emmerling, Beitrag zur Kenntnis der Eiweißfäulnis. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 29 (1896), 2721 [31, 48].

Emmerling, Die Zersetzung von Fibrin durch Streptokokken Ber d. Deutsch Chem. Gesellsch. 30 (1897), 1863 [27, 48, 246, 247]
— und Reißer, Zur Kenntnis eiweißspaltender Bakterien Ber d Deutsch chem. Gesellsch. 35 (1902), 701 [27, 31, 48]
Erdmann, Über das angebliche Auftreten von Trimethylamin im Harn. Jl Biol. Chem. 8 (1910), 57—60 [29, 32]
— siehe 1.
Eschweiler, Ersatz von an Stickstoff gebundenen Wasserstoffionen durch die Methylgruppe mit Hilfe von Formaldehyd Ber. d. Deutsch chem. Gesellsch 38 (1905), 880 [50]
Filippo de Filippi, Das Trimethylamin als normales Produkt des Stoffwechsels nebst einer Methode fur dessen Bestimmung im Harn und Kot Zeitschr f physiol Chem 49 (1906), 433 [31, 49]
Fleck, Die Trennung des Trimethylamins von Ammoniak. Jl Amer Chem Soc. 18 (1896), 670—672 [48]
Folin, Das Auftreten und die Bildung von Alkylharnstoffen und Alkylaminen. Journ Biol. Chem 3 (1916) [29, 41]
François, Über den Nachweis und die Bestimmung des Ammoniaks in Monomethylamin und den stark fluchtigen, aliphatischen Aminen. C r de l'Acad. 144 (1907), 857—859 [47]
— Über eine scharfe Methode zur Trennung von Ammoniak und Mono methylamin. C r de l'Acad 144 (1907), 567—569 [47].
— Über das Monomethylammoniomagnesiumdoppelphosphat. C. r de l'Acad 146 (1908), 1284 [47]
Gadamer, Über rechtsdrehendes sekundäres Butylamin II Mitteilung Arch der Pharm 242 (1904), 48 [36]
Gautier, A, Traité de Chimie biologique 1892, S. 262 [51]
Gautier, siehe 1
— und Etard, siehe 1
— und Mourgues, Über die Alkaloide des Lebertrans. C r. de l'Acad. 107 (1888), 110; 626 (1889) [31, 34, 38, 51]
Guggenheim, M. und Löffler, W., Das Verhalten proteinogener Amine im Organismus. Biochem Zeitschr. 72 (1916), 325 [36, 40, 191, 250, 257, 266].
— — Biologischer Nachweis proteinogener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten Biochem Zeitschr. 72 (1916), 303—324 [44, 126, 208, 260, 275, 289, 292]
— — Über das Vorkommen und das Schicksal des Cholins im Tierkörper. Eine Methode zum Nachweis kleiner Cholinmengen. Biochem Zeitschr. 74 (1916), 209 [32]
Hasebroeck, Über das Schicksal des Lecithins im Körper und eine Beziehung zum Sumpfgas im Darmkanal. Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 (1888), 148 [39, 76, 108]
Henze, Über das Vorkommen des Trimethylaminoxyds bei Cephalopoden. Zeitschr. f physiol Chem 91 (1914), 230 [32].
Hibbert und Wise, Eine neue Methode zur Trennung tertiärer von sekundären und primären Aminen. Journ Chem. Soc. London, 101 (1912), 344—347 [51].

Hildebrandt, H., Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger sekundärer Amine der Fettreihe und ihre Beeinflussung durch Einführen von Atomkomplexen der aromatischen und aliphatischen Reihe. Arch. f. exp. Path. 54 (1906) 123 [42].

Hinsberg und Keßler, Über die Trennung der primären und sekundären Aminbasen Ber. d. Deutsch chem Gesellsch 38 (1905), 906 [51].

Hunt, siehe 3

Iwanoff, Über die flüchtigen Basen der Hefeautolyse. Biochem Zeitschr. 58 (1913), 37 [27]

Jordan, Beiträge zur Kenntnis der pharmakologischen Gruppe des Muscarins Arch. f exp Path 8 (1878), 15 [114]

Kauffmann und Vorlander, siehe 3

Kinoshita, Über das Auftreten und die quantitative Bestimmung des Trimethylamins im menschlichen Harn Zentralbl f. Physiol. 24 (1910), 776—779 [32]

Knudsen, Zur Plöchelschen Reaktion zwischen Formaldehyd und Ammoniak. Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch 47 (1914), 2094 bis 2098 [50].

Kohlrausch, Untersuchungen über das Verhalten von Betain, Trigenollin und Methylpyridylammoniumhydroxyd im tierischen Organismus. Zeitschr f. Biol. 57 (1912), 273 [31, 216, 218, 231]

Löffler, Desamidierung und Harnstoffbildung im Tierkörper. Biochem Zeitschr 85 (1918), 230 [40].

— und Freytag, Eine neue Bildungsweise von N-alkylierten Pyrrolidinen. Ber. d Deutsch chem Gesellsch 42 (1909), 3428 [42, 226].

Malenchini, V, Über Ptomaine im Kase. Zeitschr. f. Nahrungsmittelunters. u. Hygiene 7 (1892) 7 [31]

Mörner, Über ein eigentumliches Nahrungsmittel nebst einigen Beobachtungen uber darin angetroffene Fäulnisbasen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 (1896/97), 514 [30].

— Über aus Proteinstoffen bei tiefgreifender Spaltung mit Salpetersäure erhaltenen Verbindungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 98 (1916), 93—96 [34]

Molliard, Bilden die Amine ein Nahrungsmittel fur die höheren Pflanzen? C r. de l'Acad. 149 (1909), 685—687 [40].

Müller und Hesse, Fäulnisprodukte der Hefe. Journ f prakt. Chem. 70 (1857), 65 [31, 33, 36, 38]

Nebelthau, Über die Wirkungsweise einiger aromatischer Amide und ihre Beeinflussung durch Einführen der Methyl- oder Äthylgruppe. Arch. f exp Path 36 (1895), 451 [42, 43].

Nencki, Zur Kenntnis der Fäulnisprozesse. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch 10 (1877), 1032—34 [37]

Neuberg, Biochemische Umwandlung von a-Pyrrolidincarbonsäure in n-Valeriansäure und d-Aminovaleriansäure. Biochem. Zeitschr 37 (1911), 490 [35, 41, 235]

— Über die Herkunft der optisch-aktiven Valeriansäure bei der Eiweißfäulnis. Biochem. Zeitschr 37 (1911), 501 [41]

Neuberg und Blumenthal, Über die Bildung von Isovaleraldehyd und Aceton aus Gelatine. Beitr. z chem Physiol u Pathol 2 (1902), 238—250 [41]

— und Brasch, Biochemische Umwandlung der Glutaminsäure in n-Buttersäure Biochem Zeitschr 13 (1908), 299 [41]

— und Karczag, Verhalten von d-, -α-Aminoisovaleriansäure (d-Valin) bei der Fäulnis Biochem Zeitschr 18 (1909), 435 [35]

— und Cappezzuoli, Biochemische Umwandlung von Asparagin und Asparaginsäure in Propionsäure und Bernsteinsäure. Biochem Zeitschrift 18 (1909), 424 [41].

Pohl, Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper Arch. f exp Path u Pharm 31 (1893), 281 [41]

Rabuteau, Die toxischen Wirkungen des Tetramethylammonium- und Tetraamylammoniumjodhydrats. C r. de l'Acad 76 (1873), 887 [43, 45]

Reuter, Beiträge zur Kenntnis der stickstoffhaltigen Bestandteile der Pilze. Zeitschr f physiol Chem 78 (1912), 167—245 [37, 247]

Rosenheim, Das drucksteigernde Prinzip von Plazenta-Extrakten Jl. of Physiol 38 (1909), 337 [36]

Sabatier und Mailhe, Über die Anwendung der Methode der direkten Hydrierung auf das Pyridin. C. r de l'Acad 144 (1907), 784—786 [37].

Salkowski, E , Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben. Zeitschr f. physiol Chem. 1 (1877/78), 1—59 [41]

Santesson und Koraen, Über die Curarewirkung einiger einfacher Basen Skandinav Arch f Physiol. 10 (1900), 203 [45, 46, 232]

Schiffer, Über das Vorkommen und die Entstehung von Methylamin und Methylharnstoff im Harn Zeitschr f. physiol Chem 4 (1880), 237 [29]

Schittenhelm und Schröter, Über die Spaltung der Hefennucleinsäure durch Bakterien Zeitschr f. physiol Chem 39 (1903), 203 [28]

Schmiedeberg, Über das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Tierkörper. Arch. f. exp. Path und Pharm. 8 (1878), 1 [41]

Schotten, Über die fluchtigen Säuren des Pferdeharns und das Verhalten der fluchtigen Fettsäuren im Organismus Zeitschr. f. physiol. Chem 7 (1882/83), 375 [41].

van Slyke, siehe 1.

Ssadikow, Biologische Spaltung des Glutins Biochem. Zeitschr 41 (1912), 287—297 [27].

Sudborough und Hibbert, Unterscheidung primärer, sekundärer und tertiärer Amine. Journ. Chem. Soc. London 95 (1909), 477 [51]

Sullivan, Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie. J. 1858, S. 231 [33]

Suwa, Die Muskelextraktstoffe des Dornhaies Pflügers Arch. der Physiol 128 (1909), 421—426 [32, 218].

— Über die Organextrakte der Selachier. Über das aus den Muskelextraktstoffen des Dornhaies gewonnene Trimethylaminoxyd. Pflügers Arch. d. Physiol. 129 (1909), 231—239 [32, 39, 40]

Takeda, Der Nachweis von Trimethylamin im Harn Pflügers Arch. d. Physiol. **129** (1909), 82—88 [32]

Thomé, Über die optisch-aktiven Formen des sekundären Butylamins Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. **36** (1903), 582 [36]

Thoms und Thümen, Über das Fagaramid, einen neuen stickstoffhaltigen Stoff aus der Wurzelrinde von Fagara xanthoxyloides. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. **44** (1911), 3715—3730 [35].

Trier, Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine. Gebr. Borntråger, Berlin 1912 [28].

Tsalaptani, Nachweis der Methylamine neben Ammoniak. Bull. Societ. de Stiinte din Bucaresci **16** (1907), 67—69 [47].

Watermann, Die Stickstoffnahrung der Preßhefe. Folia microbiologica, Holländ. Beitr. z. ges. Mikrobiol. **2** (1913) [39]

Werner, Methylierung mit Hilfe von Formaldehyd I. Teil. Der Mechanismus der Reaktion zwischen Formaldehyd und Ammoniumchloride, die Darstellung von Methylamin und Dimethylamin. Journ. Chem. Soc. London **111** (1917), 844—853 [10, 50].

Wicke, Liebigs Analen der Chemie. **91**, 121 [31].

Yoshimura, siehe 5.

Zopf, Zur Kenntnis der Flechtenstoffe. Ann. d. Chem. u. Pharm. **297** (1897) [31]

3. Die Alkanolamine.

Abderhalden, E. und Fodor, A., Über den Abbau von d-Glukosamin durch Bakterien. Zeitschr. f. physiol. Chem. **87** (1913) 214—219 [106]

— und Markwald, Über die Verwertung einzelner Aminosauren im Organismus des Hundes unter verschiedenen Bedingungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. **72** (1911), 63—77 [104]

— und Muller, Die Blutdruckwirkung des reinen Cholins. Zeitschr. f. physiol. Chem. **65** (1910), 420—430 [78, 80].

— — Weitere Beiträge uber die Wirkung des Cholins (Cholinchlorhydrat) auf den Blutdruck. Zeitschr. f. physiol. Chem. **74** (1911), 253—272 [78, 80]

Abel, J. J. und Ford, W., Über das Gift von Amanita phalloides, ein glucosidartiges, stickstoffhaltiges Hämolysin. Journ. Biol. Chem. **2** (1906), 273 [92].

Ackermann, D. und Kutscher, F., siehe 5.

Ackermann und Schutze, siehe 2.

Araki, Über das Chitosan. Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** (1895), 498 [102]

Babo und Hirschbrunn, Über das Sinapin. Liebigs Annalen **82** (1852), 10 [64, 66]

Baumann, Über den stickstoffhaltigen Bestandteil des Cephalins. Biochem. Zeitschr. **54** (1913), 30—39 [57, 58].

Batelli und Stern, Die Aldehydase in den Tiergeweben. Biochem. Zeitschr. **29** (1910) 130—51 [62]

v. Bergmann, Die Überführung von Cystin in Taurin im tierischen Organismus Beitr. z chem. Physiol. u Pathol. 4 (1903), 192 [53]

Berlin, Über eine neue Synthese des γ-Homocholins. Zentralbl f Physiol 24 (1910), 779—780 [81]

— Homocholin und Neosin. Zeitschr. f. Biol 57 (1912), 1 [78, 81]

Berlinerblau, Über Muscarin Ber d Deutsch chem. Gesellsch. 17 (1884), 1139 [90, 95]

Bode, Über einige Abkömmlinge des Neurins und Cholins Liebigs Annalen 267 (1892), 268 [68]

Böhm, Beiträge zur Kenntnis der Hutpilze in chemischer und toxikologischer Beziehung Arch f experimentelle Path u Pharm 19 (1885), 60 [66, 87, 90]

— Über das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der kunstlichen Muscarine Arch. f exp Path u Pharm 19 (1885), 89 [66, 73, 76]

— Über die Wirkungen des Curarins und Verwandtes Arch f exp. Path u. Pharm 63 (1910), 177—227 [77, 112]

Bokay, Über die Verdaulichkeit des Nucleins und des Lecithins. Zeitschr. f. physiol. Chem 1 (1877/78) 157 [61]

Brach, Untersuchungen uber den chemischen Aufbau des Chitins Biochem Zeitschr 38 (1911), 468 [103]

v Braun, Synthese von Oxybasen und homologen Cholinen Ber d Deutsch. chem Gesellsch 49 (1916), 966—977 [81]

— und Muller, Allylbetain und Allylhomocholin Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch 50 (1917), 156 [81]

Breuer, Über das freie Chitosamin. Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch 31 (1898), 2193]104]

Brieger, siehe 1.

— siehe 2

Brugsch und Masuda, Über das Verhalten des Dunndarmsaftes und -extraktes, ferner des Extraktes einiger Bazillen (Coli, Streptokokken) gegenüber Casein, Lecithin usw. Ein Beitrag zur funktionell diagnostischen Prufung der Fäces auf Fermente des Pankreas. Zeitschr f. exp. Path u Therap 8 (1911), 617—623 [61]

Buschmann, Über die basischen Bestandteile von Helianthus annuus L Arch f. Pharm. 249 (1911), 1—6 [66, 217]

Carter, Die physiologische Wirkung von drei giftigen Pilzen, Amantia muscaria, Amantia verna und Amantia phalloides Journ of Physiol. 5 (1901), 158 [90].

Cathcart, Das Verhalten von Glucosamin und Chitose im Tierkörper. Zeitschr. f physiol Chem. 39 (1903) [106].

Cervello, Über die physiologische Wirkung des Neurins Arch. Ital. de Biol. 7 (1886), 173 [76, 79]

Coppola, Gazz. chim. 15 (1886), 330 [80, 113]

Cousin, Über die Natur der stickstoffhaltigen Produkte des Cephalins Journ. Pharm. et Chim. [6] 25 (1910), 177—180 [58]

Cremer und Seuffert, Beiträge zur Frage der Zuckerbildung. Beitr. z Physiol. 1 (1916), 255 [64].

Cushny, Über die Wirkung des Muscarins auf das Froschherz. Arch. f exp Path. 31 (1893), 432 [93].
Dale, Das Vorkommen von Acetylcholin im Mutterkorn und seine Wirkung. Journ of Physiol 48 (1914), 3 [98]
— und Ewins, Cholinester und Muscarin. Journ of Physiol 48 (1914), 24 [99]
— und Richards, A. N, Die gefäßerweiternde Wirkung von Histamin und einigen anderen Substanzen. Journ. of Physiol. 52, 110—65 [99, 195]
Dariah und Mc Arthur, Stickstoffhaltige Bestandteile des Gehirnlecithins. Journ Americ chem Soc 38 (1916), 922 [57]
Delezenne und Fourneau, Konstitution des durch Wirkung von Cobragift auf Hühnereigelb entstehenden hämolysierenden Phosphatids Bull soc chim 4, 15 (1914), 421 [60, 98].
Desgrez, Über den Einfluß des Cholins auf die Drüsenausscheidungen. C r de l'acad 135 (1902), 52—54 [79]
— und Chevalier, Wirkung des Cholins auf den Blutdruck. Comptes rendus de l'Acad 146 (1908), 89—91 [78, 79, 80]
Diakonow, Jahresber. für die Fortschr der Chem 1876, 804 [68].
Donath, Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Cerebrospinalflussigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems, nebst weiteren Beiträgen zur Chemie. Zeitschr f. physiol Chem 39 (1903), 526—544 [67, 82].
Dunham und Jacobson, Über Carnaubon, ein glycerinfreies Phosphatid, lecithinähnlich konstruiert mit Galactose als Kern Zeitschr. f. physiol Chem 64 (1910), 302—315 [58].
Ehrlich, P., siehe Keyes.
Ellinger, Über die Verteilung injizierten Cholins im Tierkörper Münch. med Wochenschr 49 (1914), 2336 [73]
Engeland und Kutscher, Über einige physiologisch wichtige Substanzen. Zeitschr f Biol. 57 (1912), 527 [79]
Erlandsen, Untersuchungen über die lecithinartigen Substanzen des Myocardiums und der quergestreiften Muskeln. Zeitschr. f physiol Chem 51 (1907), 71 [56, 57, 58].
Ewins, A. J, Die Konstitution von Pseudomuscarin (synthetisches Muscarin) Biochem Journ 8 (1914), 209 [86, 97]
— Acetylcholin, ein neues aktives Prinzip des Mutterkorns. Biochem. Journ. 8 (1914), 44 [97, 98].
— Einige neue physiologisch wirksame Derivate des Cholins. Biochem. Journ. 8 (1914), 44 und 209 [100]
Fabian, Über das Verhalten des salzsauren Glycosamins im Tierkörper. Zeitschr f physiol. Chem 27 (1899), 167 [106].
Fischer, E, Über den Amidoacetaldehyd Ber d Deutsch. chem. Gesellsch. 26 (1889), 464 [90, 95, 96]
— Über den Amidoacetaldehyd Ber d. Deutsch. chem Gesellsch. 27 (1894), 166 [90, 95, 96]
— Reduktion des Glykokollesters. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 41 (1908), 1019 [95, 96]

Florence, A., Neues Verfahren zum Nachweis von Samenflecken. Chem. Zentralbl 1897, II, 1161 [83]
Forschbach, Über den Glykosaminkohlensäureäthylester und sein Schicksal im Stoffwechsel des pankreasdiabetischen Hundes. Beitr z. chem. Physiol. u Path 8 (1906), 313 [106]
Fourneau und Le Page, Über die Cholinester Bull Soc. Chim de France [4] 15 (1914), 544—553 [98]
Franchini, Untersuchungen über Lecithin, Cholin und Ameisensäure Arch d Farmacol sperim. 7 (1908), 371—389 [74]
Frank und Isaak, Die Bedeutung des Adrenalins und des Cholins für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels Zeitschr. f exp Path u Therap 7 (1909), 326—338 [80]
Fränkel, Über das Sahidin aus Menschenhirn Biochem. Zeitschr 24 (1910), 268—276 [58].
— und Cornelius, M, Zur Kenntnis des β-Aminoathylalkohols und seiner Derivate Ber. Dtsch. Chem. Gesellsch. 51, 1654—62 [64, 89]
— und Dimitz, Über Lipoide. VIII. Mitteilung Über die Spaltungsprodukte des Cephalins. Biochem Zeitschr 21 (1909), 337 [57]
— und Kelly, Beiträge zur Konstitution des Chitins Monatsh für Chem 23 (1901), 123 [103]
— und Neubauer, VII Mitteilung Über das Cephalin. Biochem. Zeitschr 21 (1909), 321 [57]
— und Pari, Über Lipoide. 4. Mitteilung Über die Phosphatide des Rinderpankreas. Biochem Zeitschr 17 (1909), 68 [58]
Friedmann, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge 1 Mitteilung. Über die Konstitution des Cystins Beitr zur chem Physiol u Path. 3 (1902), 1—46 [53].
Fuhner, Die quantitative Bestimmung des synthetischen Muscarins auf physiologischem Wege Arch. f exp Path. u Pharm. 59 (1908), 179 [99].
— Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung des Hypophysins. Biochem Zeitschr. 76 (1916), 232 [100, 295]
v. Fürth und Russo, Über krystallinische Chitosanverbindungen aus Sepiaschulpen. Beitr zur Kenntnis des Chitins Beitr zur chem. Physiol. u Path 8 (1906), 163 [102].
— und Schwarz, Über die Natur der blutdruckerniedrigenden Substanz in der Schilddrüse. Pflügers Arch. d Physiol. 124 (1908) 361 [67].
— — Zusatz zu der Abhandlung Über die Natur der blutdruckerniedrigenden Substanz in der Schilddrüse Pflugers Arch. d. Physiol. 125 (1909), 506 [67].
Funk, C., siehe 11
Gabriel, Über Amidomercaptan. Ber d Deutsch chem. Gesellsch 22 (1889), 1137 [64]
— und Colmann, Zur Kenntnis des Aminosulfons und verwandter Verbindungen. Ber. d Deutsch chem. Gesellsch. 44 (1911), 3628 bis 3636 [64]
Gadamer, Über die Bestandteile des schwarzen und weißen Senfsamens. Arch. f. Pharm. 235 (1897), 44 [64, 66, 116]

Gautrelet, Über die blutdruckerniedrigende Wirkung des Cholins im Organismus. C. r. de l'Acad **148** (1909), 995 [67, 78, 80]
— und **Thomas**, Blutdruckerniedrigende Wirkung des Serums von Hunden mit exstirpierten Nebennieren. C. r. de l'Acad. **149** (1909), 150 [67]
Gilson, E, Das Chitin und die Membranen der Pilzzellen. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 28 (1895), 821 [102].
Gobley, Journ of Pharm Chem 1 (1846), 5 [59].
Golowinski, Zur Frage der Cholinwirkung auf das Froschherz **Pflugers** Arch. d Physiol **157**, (1914) 136—146 [79].
— Über die Wirkung des Cholins auf den Zirkulationsapparat warmblütiger Tiere. **Pflugers** Arch. d. Physiol. **159** (1914) [79].
Greenwald, J, Beobachtungen uber die Bedeutung von Glykolsaure, Glyoxal, Glykolaldehyd und Aminoaldehyd im intermediaren Stoffwechsel. Journ Biol. Chem. **35**, 461—72 [96]
Grieß und **Harrow**, Über das Vorkommen des Cholins im Hopfen Ber. d. Deutsch chem. Gesellsch 18 (1885), 717 [65, 68].
Guggenheim und **Löffler**, Über das Vorkommen und das Schicksal des Cholins im Tierkörper Eine Methode zum Nachweis kleiner Cholinmengen Biochem. Zeitschr. **74** (1916), 209 [61, 64, 67, 73, 75, 79, 85, 100, 112].
Gulewitsch, Über Cholin und einige Verbindungen desselben Zeitschr. f physiol Chem **24** (1898), 513 [69, 86]
— Über Cadaverin und Cholin aus faulem Pferdefleisch. Zeitschr. f. physiol. Chem **27** (1899), 50 [67, 139]
— Über die Leukomatine des Ochsengehirns. Zeitschr f physiol. Chem **27** (1899), 50 [67, 108].
Halliburton, Die Biochemie der peripheren Nerven. Ergebn der Physiol 4 (1905), 24 [67, 78, 112].
Handelsmann, Experimentelle und chemische Untersuchungen über das Cholin und seine Bedeutung für die Entstehung epileptischer Krämpfe. Zeitschr f Nervenheilk. **35** (1908), 428 [67]
Harmsen, Zur Toxikologie des Fliegenschwammes Arch f. exp. Path **50** (1903), 361 [91, 93]
Hasebroek, siehe 2.
Heffter, **Pflugers** Arch d. Physiol. 28 (1891), 97 [57]
v **Hößlin**, Über den Abbau des Cholins im Tierkörper. Beitr. zur chem. Physiol. u. Path 8 (1906), 27 [74].
Hofmann und **Höbold**, Die Perchlorate der Cholin- und Neuringruppe. Nachweis von Cholin und Neurin. Ber d Deutsch chem Gesellsch **44** (1911), 1766—1771 [69, 84]
Honda, Über Fliegenpilzalkaloide und das künstliche Muscarin. Arch. d exp. Path. u. Pharm **65**, 454—466 [92, 93, 95, 98]
Houdas, Über die Gegenwart von Cholin oder ähnlichen Basen im Speichel des Pferdes. C. r de l'Acad **156** (1912), 824 [67]
Hunt, Eine physiologische Cholinprüfung und deren Anwendung. The Journ. of Pharm. and exp. Therap. Vol. III, Nr. **3** (1915), 301 [32, 67, 85]

Hunt, und de Taveau, Journ of Pharm. and exp Theraup. 1 (1903), [80, 81]

Jahns, Über die Alkaloide des Bockshornsamens. Ber. d. Deutsch chem. Gesellsch. 18 (1885), 2510 [66, 87, 229].

— Über die Alkaloide der Arekanuß II Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 23 (1890), 2972—2978 [66]

— Vorkommen von Betain und Cholin im Wurmsamen. Ber. d Deutsch. chem Gesellsch 26 (1893), 2151 [66, 218].

Isaak, Beiträge zur Kenntnis des intermediären Stoffwechsels bei der experimentellen Phosphorvergiftung. Zeitschr f physiol Chem 100 (1917), 1—33 [60]

Kauffmann, Über das angebliche Vorkommen von Cholin in pathologischer Lumbalflüssigkeit Zeitschr f physiol Chem. 66 (1910), 343 [67, 85].

— Über den Befund von Cholin im Ochsengehirn. Zeitschr f. physiol Chem 74 (1911), 175 [67].

— und Vorlander, Über den Nachweis des Cholins nebst Beiträgen zur Kenntnis des Trimethylamins. Ber d Deutsch chem Gesellsch 43 (1910), 2735 [32, 83]

Keyes, Lecithin und Schlangengift. Zeitschr f. physiol Chem 41 (1904), 273—277 [61].

Kiesel, Versuche mit dem Staneksehen Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Cholins. Zeitschr. f. physiol. Chem. 53 (1907), 215—239 [72, 84, 88]

Kikkoji, T. und Neuberg, C., Über das Verhalten von Aminoazetaldehyd im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. 20 (1909) 463—67 [96].

Kinoshita, Über den Cholingehalt tierischer Gewebe. Arch. f ges Phys. 132 (1910), 607 [66, 67, 88]

Kitagawa und Thierfelder, Notiz betreffend das Sphingosin. Zeitschr. f physiol. Chem 48 (1906), 80 [101].

— — Über das Cerebron Zeitschr. f physiol. Chem. 49 (1906), 286 [101].

Knorr, Über den Aminoathylalkohol (1, 2 Äthanolamin) Ber. d. chem. Ges. 30 (1897) 909—15 [63, 94].

Kobert, Über Pilzgifte. Sitzungsber Dorp Naturf. Vers. 9, H. 3 (1892) [94], Chem Zentralbl 1892, 929 [66].

— Über die Bedeutung der Muscarinwirkung am Herzen. Arch f exp Path. u. Pharm 20 (1886), 92 [94].

Koch, Zur Kenntnis des Lecithins, Cephalins und Cerebrins aus Nervensubstanz Zeitschr. f. physiol. Chem. 36 (1902), 134 [57, 58]

— Toxische Basen im Harn parathyreoidektomierter Hunde. Jl. of Biol. Chem. 15 (1913), 43—63 [67, 167, 172, 182, 187].

Kotake und Sera, Über eine neue Glucosaminverbindung, zugleich ein Beitrag zur Konstitution des Chitins Zeitschr. f. physiol. Chem. 88 (1913), 56—72 [102, 105].

— — Y., Über eine Glucosaminverbindung, zugleich ein Beitrag zur Konstitutionsfrage des Chitins Zeitschr f physiol. Chem. 89 (1914), 482 [102].

[K]raft, Über das Mutterkorn Arch. der Pharm 244 (1906), 336 [66, 87, 218].

[K]rüger und Bergell, Zur Synthese des Cholins. Ber. d Deutsch chem. Gesellsch. 36 (1903), 2901—2904 [68]

[K]unz, Über den Alkaloidgehalt des Extractum Belladonnae. Arch. der Pharm. 223 (1885), 701 [66, 87]

[K]utscher, F., Zur Kenntnis von Liebigs Fleischextrakt. Zentralbl. f. Physiol. 19 (1905) 504 [54].

[K]utscher und Lohmann, Die Endprodukte der Pankreas- und Hefeselbstverdauung. Zeitschr f physiol. Chem. 39 (1903), 313 [61, 124, 131, 132, 201].

[L]edderhose, Über Chitin und seine Spaltprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chem. 2 (1878/79), 213 [102].

– Über Glykosamin. Zeitschr. f physiol Chem 4 (1880), 139 [102].

[L]etsche, E , Beiträge zur Kenntnis der organischen Bestandteile des Serums. Zeitschr. f physiol Chem 53 (1907), 31—112 [67]

[L]evene, Die Synthese der Hexosamine. Journ of Biol Chem. 26 (1916), 155—162 [104].

– Chondrosamin Journ of Biol. Chem. 26 (1916), 143—154 [104]

– und Jacobs, Über Sphingosin Journ. of Biol Chem. 11 (1911), 547 [101, 107].

– — Über die Cerebroside des Gehirngewebes Journ. of Biol chem 12 (1911), 389 [101].

[L]evene, P. A. und West, C. J, Hydrolecithin und seine Beziehung zur Konstitution des Kephalins Journ. of Biol. Chem. 33, 111—117 [57, 58].

[L]iebreich, Über die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz. Liebigs Annalen 134 (1865), 29 [68, 108]

[L]ippmann, Über einige organische Bestandteile des Rübensaftes Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch 20 (1887), 3201 [66]

[L]ohmann, Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere. Pflügers Arch. d. Physiol. 118 (1907), 215 [67, 78, 79, 83, 264].

– Über die Verteilung des blutdruckherabsetzenden Cholins in der Nebenniere. Zentralbl. f Physiol 21 (1907), 139 [67, 78].

– Über die antagonistische Wirkung der in den Nebennieren enthaltenen Substanzen, Suprarenin und Cholin Pflügers Arch d. Physiol. 122 (1908), 203—209 [78, 80, 264, 273]

– Über einige Bestandteile der Nebenniere, Schilddrusen und Hoden. Zeitschr. f. Biol. 56 (1911), 1 [67]

[L]öning und Thierfelder, Untersuchungen uber die Cerebroside des Gehirns. II. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol Chem. 77 (1912), 202 [102].

[M]ac Lean, Weitere Versuche zur quantitativen Gewinnung von Cholin aus Lecithin. Zeitschr f physiol. Chem. 55 (1908), 360—370 [57, 60].

– Versuche über den Cholingehalt des Herzmuskellecithins Zeitschr f. physiol. Chem. 57 (1908), 296 [57, 68].

Mac Lean, Die Phosphatide der Niere Biochem. Journ 6 (1912), 233 bis 254 [57, 58]
— Die Zusammensetzung des Lecithins nebst Beobachtungen über die Verteilung der Phosphatide in den Geweben und einer Methode zu deren Extraktion und Reinigung. Biochem. Journ 9 (1915), 330—337 [57, 89].
Malengreau und Lebailly, Über die synthetischen Homocholine. Zeitschr. f physiol Chem 67 (1910), 35—41 [83]
— und Prigent, Hydrolyse und Konstitution des Lecithins Zeitschr f. physiol Chem. 77 (1912), 107—120 [60].
Mallèvre, Alfred, Untersuchung uber die giftige Wirkung des Amidoazetals. Arch. f ges Physiol. 49 (1891) 484 [97].
Mansfeld, Über den Donathschen Nachweis von Cholin in Fällen von Epilepsie Zeitschr f physiol Chem. 41 (1904), 157 [67]
Maxwell, W , Über das Verhalten der Fettkörper und die Rolle der Lecithine während der Keimung Americ Chem. Journ. 13 (1891), 16 [59]
— Die biologische Funktion der Lecithine. Americ Chem Journ. 13 (1891), 428 [59].
Mendel, Lafayette und Frank Underhill, Die physiologische Wirkung des Cholins Zentralbl f Physiol. 24 (1910), 251—253 [78]
Menge, Einige neue Verbindungen vom Typus des Cholins Journ of Biol. Chem 10 (1911), 399 [81]
Meyer, Zum bakteriellen Abbau des d-Glucosamins Biochem Zeitschr 58 (1913), 415 [106]
Modrakowski, Über die physiologische Wirkung des Cholins. Pflugers Arch d. Physiol 124 (1908), 601—632 [78]
Moruzzi, Versuche zur Gewinnung von Cholin aus Lecithin Zeitschr. f. physiol Chem 55 (1908), 352—359 [57, 60, 68].
Mott und Halliburton, Die physiologische Wirkung von Cholin und Neurin Philos. Transactions B 191 (1899), 211—262 [82, 85]
Müller, Fr , Beiträge zur Kenntnis des Mucins und einiger damit verwandter Eiweißstoffe. Zeitschr f. Biol. 42 (1901). 468 [78]
Müller, Beiträge zur Analyse der Cholinwirkung. Pflügers Arch. d. Physiol. 134 (1910), 289—310 [78, 79].
Neuberg, C , Reduktion von Aminosäuren zu Aminoaldehyden. Ber. d. Deutsch chem Gesellsch 41 (1908), 956 [96].
— und Ascher, E , Notiz über Desaminocystin und Aminoäthandisulfid I Verwandlung von Cystin in das Disulfid der optisch aktiven α-Oxy-β thiopropionsäure Biochem Zeitschr 5 (1907), 451—455 [53, 64].
— und Wolff, Über den Nachweis von Chitosamin Ber d. Deutsch chem. Gesellsch 34 (1901), 3840 [105].
Nothnagel, Über Cholin und verwandte Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung des Muscarins. Arch. d. Pharm. 232 (1894), 60 [92, 95, 97]
Osborne und Wakemann, Einige neue Bestandteile der Milch I. Mitteilung. Die Phosphatide der Milch. Journ. of Biol Chem. 21 (1915), 539 [57].
— — Einige neue Bestandteile der Milch. II. Mitteilung. Journ. of Biol. Chem 28 (1916), 1—9 [57]

Pal, Zur Kenntnis der Cholinwirkung. Zentralbl. f. Physiol. 24 (1910), 1—2 [77, 78, 80]
— Über die Wirkung des Cholins und des Neurins. Ein Beitrag zur Kenntnis der Gefäßgifte. Zeitschr. f. exp Path u. Therap. 9 (1911), 191 [77, 80]
Parnas, Über fermentative Beschleunigung der Cannizzaroschen Aldehydumlagerung durch Gewebssäfte. Biochem Zeitschr. 28 (1910), 274 [62, 250].
Patta und Varisco, Untersuchungen über die kardiovaskuläre Wirkung des Cholins. Arch d. Pharm Sperim 19 (1914), 109—137 [79]
Pauly, Zum Problem der natürlichen Peptidsynthese Zeitschr. f. physiol Chem. 99 (1917), 161 [96]
Polstorff, Über den Gehalt einiger eßbarer Pilze an Cholin. Wallach Festschrift (1909), 579—583 [65, 87].
— siehe auch 8.
Popielski, Über die Blutdruckwirkung des Cholins. Zeitschr. f. physiol Chem 70 (1910), 250—252 [78]
Poulsson, Untersuchungen über Caltha palustris Arch. f. exp. Path. u Pharm 80 (1916), 173—182 [66]
Pringsheim, Zur Methylierung der Glucosaminsäure. (Ein Weg vom Zucker zum Betain.) Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 48 (1915), 1158 [106].
Renshaw, Darstellung des Cholins und einiger seiner Salze Journ. Americ Chem. Soc 32 (1910), 128—130 [68].
Reuter, Beiträge zur Kenntnis der stickstoffhaltigen Bestandteile der Pilze Zeitschr f. physiol Chem. 78 (1912), 167 [83, 102, 123, 139, 218, 220].
Riedel, J. D., Verfahren zur Darstellung von Hydrolecithin D R P. Kl. 12q. Nr. 256998 (1913) [60]
Rießer, Theoretisches und Experimentelles zur Frage der Kreatinbildung im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. 86 (1913), 415 [74, 162, 216].
- Weitere Beiträge zur Frage der Kreatinbildung aus Cholin und Betain. Zeitschr. f. physiol. Chem. 90 (1914), 221—235 [74, 216].
– und Thierfelder, Über das Cerebron. I. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 77 (1912), 508 [101].
Robinson, Die Wirkung des Adrenalins und des Cholins auf die Geschlechtsbestimmung bei einigen Säugetieren. C r. de l'Acad. 154 (1912), 1634—1636 [80].
Rooß, Der Ursprung des bei der Hydrolyse von Boletus edulis erhaltenen Glucosamins. Biochem. Journ 9 (1915), 313—319 [102].
Rosenheim, Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit. Journ. of Physiol. 35 (1907), 465—472 [67, 84].
Ruckert, Über die Einwirkung von Oidium lactis und Vibrio cholerae auf Cholinchlorid Arch. d. Pharm. 246 (1909), 676—691 [76, 108].
Salkowski, E., Über die Entstehung der Ameisensäure im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. 104 (1919) 161 [74].

Samelson, Über gefäßverengernde und erweiternde Substanzen nach Versuchen an uberlebenden Froschgefäßen Arch. f exp Path. u Pharm. 66 (1911), 34 [79]
Sasaki, Zur Kenntnis des Cholinstoffwechsels Intern. Beitr. zur Path u. Therap d Ernährungsstörungen 5 (1914), 373 [73]
Satta, Bemerkungen und Versuche uber den Cholinabbau Arch. di Farmacol. Sperim e science aff 17 (1914), 337 [75]
Schmiedeberg, Bemerkungen uber die Muscarinwirkung Arch f exp. Path 14 (1891), 376 [91, 92]
— und Harnack, Über die Synthese und uber muscarinartig wirkende Ammoniumbasen Arch d exp. Path 6 (1877), 101 [66, 90, 92, 97]
— und Koppe, Das Muscarin. Leipzig 1869, 171/179 [90, 91, 92, 94].
Schmidt, E, Über das Cholin. Arch. d. Pharm. 229 (1891), 481 [76, 108].
— Über Cholin, Neurin und verwandte Verbindungen Liebigs Annalen 337 (1904), 37 [98, 108].
— Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung einiger Ammoniumbasen Arch d. Pharm 242 (1904), 705 [81, 100, 113, 114].
Schoorl, N, Mikrochemische Reaktionen auf Cholin. Pharmazeutisch Weekblad 55, 363—69 [72].
Schulz, N. und Ditthorn, Galaktosamin, ein neuer Amidozucker, als Spaltprodukt des Glykoproteides der Eiweißdrüse des Frosches Zeitschr. f physiol Chem. 29 (1900), 373 [104]
— — Weiteres uber Galaktosamin Zeitschr. f. physiol. Chem 32 (1901) 428—434 [104]
Schulze, Über das Vorkommen von Cholin in Keimpflanzen. Zeitschr. f. physiol. Chem 11 (1887), 365 [65]
— Über einige stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Soja hispida. Zeitschr. f physiol. Chem 12 (1888), 405 [66].
— Über basische Stickstoffverbindungen aus den Samen von Vicia sativa und Pisum sativum Zeitschr f. physiol. Chem 15 (1891), 140 [65, 168, 217].
— Über einige stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Vicia sativa. Zeitschr f Physiol Chem 17 (1893), 193 [168]
— Über die zur Darstellung von Cholin, Betain und Trigonellin aus pflanzenverwendbaren Methoden und über die quantitative Bestimmung dieser Basen. Zeitschr f. physiol Chem. 60 (1909), 155—179 [86].
— und Frankfurt, Über das Vorkommen von Betain und Cholin in Malzkeimen und im Keim des Weizenkorns. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch 26 (1893), 2151 [66, 217].
— und Likiernik, Über das Lecithin der Pflanzensamen. Zeitschr f. physiol Chem. 15 (1891), 405 [56].
— und Pfenninger, Untersuchungen uber die in den Pflanzen vorkommenden Betaine. Zeitschr f physiol. Chem. 71 (1911), 174 [72, 216].
— und Steiger, Über den Lezithingehalt der Pflanzensamen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 13 (1889) 365 [59].
— und Trier, Über die allgemeine Verbreitung des Cholins. Zeitschr. f. physiol Chem. 81 (1912), 53 [66, 218].

Schulze und Winterstein, E., Beiträge zur Kenntnis der aus Pflanzen darstellbaren Lezithine. Zeitschr. f. physiol. Chem. 40 (1903) 100 bis 119 [59]
Schumoff, Simanowski und Sieber, Das Verhalten des Lecithins zu fettspaltenden Fermenten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 49 (1906). 50 [61]
Schwarz, G., Über die Wirkung der Radiumstrahlen. Pflügers Arch. d. Physiol. 100 (1904), 532 [68]
Schwarz, Ein Beitrag zur Wirkung des Cholins auf die Pankreassekretion. Zentralbl. f. Physiol. 23 (1909), 337–340 [80].
— und Lederer, Über das Vorkommen von Cholin in der Thymus, in der Milz und in den Lymphdrüsen. Pflügers Arch. d. Physiol. 124 (1908), 353 [67].
Slowtzoff, Über die Resorption des Lecithins aus dem Darmkanal. Beitr. zur chem. Physiol. und Path. VII (1906), 508 [61]
Smorodinzew, Über die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe der Leber. Zeitschr. f. physiol. Chem. 80 (1912), 218 [67, 72, 83, 87, 166, 182, 234]
Stanek, Über das Cholinperjodid und die quantitative Fällung von Cholin durch Kaliumtrijodid. Zeitschr. f. physiol. Chem. 46 (1905), 280 [83, 87, 88, 216, 217].
— Über die quantitative Bestimmung von Cholin und Betain in pflanzlichen Stoffen und einige Bemerkungen über Lecithin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 48 (1906), 334 [65, 66, 72, 88, 216, 217].
Steudel, Eine neue Methode zum Nachweis von Glucosamin und ihre Anwendungsweise auf die Spaltungsprodukte der Mucine. Zeitschr. f. physiol. Chem. 34 (1901/02), 353 [105].
Straub, W., Zur chemischen Kinetik der Muscarinwirkung und des Antagonismus Muscarin-Atropin. Pflügers Arch. d. Physiol. 119 (1907), 127 [95].
Strecker, A., Beobachtungen über die Galle verschiedener Tiere. Liebigs Annalen 70 (1849), 149–197 [65, 67].
— Über einige neue Bestandteile der Schweinegalle. Liebigs Annalen 123 (1862), 353–360 [65, 67].
— Über das Lecithin. Liebigs Annalen 148 (1869), 77 [65, 68].
Struve, H., Beobachtungen über das Vorkommen und über verschiedene Eigenschaften des Cholins. Zeitschr. f. analyt. Chem. 41 (1902), 544–550 [66]
— Cholin im pflanzlichen und tierischen Gebilden. Liebigs Annalen 330 (1904), 374–377 [66].
Suto, Über die Oxydation von Aminen. Biochem. Zeitschr. 71 (1915), 169 [64, 95].
Thierfelder, H., Untersuchungen über die Cerebroside des Gehirns. III. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 85 (1913), 35 [101].
— Untersuchungen über die Cerebroside des Gehirns. IV. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 89 (1914), 236 [101].
— V. Mitteilung. Untersuchungen über die Cerebroside des Gehirns. Zeitschrift f. physiol. Chem. 89 (1914), 247 [101].

Thierfelder, H., Acetylierung und Spaltung des Phrenosins. VI. Mitteilung. Zeitschr. f physiol. Chem. **91** (1914), 107 [101].

— und Schulze, Ein neues Verfahren zur Abtrennung von Äthanolamin (Colamin), Phosphatidhydrolysaten Zeitschr. f. physiol. Chem **96** (1915), 296—308 [89].

Thomas und Thierfelder, Über das Cerebron VI. Mitteilung Zeitschr. f physiol. Chem **77** (1912), 511 [101]

Thoms, Über das Vorkommen von Cholin und Trigonellin in Strophanthussamen und uber die Darstellung von Strophanthin Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. **31** (1898), 271 (66, 87].

Thudichum, J. L. W., Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tubingen 1901 [101].

Totani, Über das Vorkommen von Cholin in Stierhoden Zeitschr f. physiol. Chem. **68** (1910), 86 [67]

— Über die basischen Bestandteile der Bambusschößlinge Zeitschr. f. physiol. Chem. **70** (1910), 388 [66, 217].

Trier, Aminoäthylalkohol, ein Produkt der Hydrolyse des Lecithins (Phosphatids) der Bohnensamen Zeitschr. f. physiol Chem. **73** (1911), 383—388 [57, 63]

— Über Gewinnung von Aminoäthylalkohol aus Eilecithin Zeitschr. f. physiol. Chem. **76** (1911/12), 496 [57, 63]

— Über die Umwandlung von Aminoäthylalkohol in Cholin. Zeitschr. f physiol Chem. **80** (1912), 409—411 [57, 63].

— Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine. Gebr. Borntrager, Berlin, 1912, S. 98 [57, 59, 62, 72, 95].

— Über die nach den Methoden der Lecithindarstellung aus Pflanzensamen erhältlichen Verbindungen Zeitschr. f. physiol. Chem. **86** (1913), 141—152 [57].

Utz, Beiträge zur Kenntnis giftiger Pilze. Apotheker-Zeitung **20** (1905), 993 [66].

Wagner, Über Nebennierencephalin und andere Lipoide der Nebennierenrinde. Biochem. Zeitschr. **64** (1914), 72—81 [57]

Waser, Über die Veränderung der Blut- und Hirnzusammensetzung bei chronischem Gebrauch von Schlafmitteln. Zeitschr. f. physiol. Chem. **94** (1915), 191 [60].

Werner, R., Zur lokalen Sensibilisierung und Immunisierung der Gewebe. Deutsche med Wochenschr. **31** (1905), 1072 [61, 68].

Werner und Szecsi, Experimentelle Beiträge zur Chemotherapie der malignen Geschwülste Zentralbl. f. Gynäk. und Geburtsh., sowie deren Grenzgebiete **9** (1913) [61, 68].

Winterstein, E., Über ein stickstoffhaltiges Spaltungsprodukt der Pilzcellulose. Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch. **27** (1894), 3113 [102].

— und Hiestand, Zur Kenntnis der pflanzlichen Lecithine. Zeitschr. f. physiol. Chem **47** (1906), 496 [58].

— und Stegemann, Beiträge zur Kenntnis der pflanzlichen Phosphatide. III. Mitteilung. Über ein Phosphatid aus Lupinus albus Zeitschr. f physiol. Chem **58** (1909), 500 [58]

Wohlgemuth, Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. I. Mitteilung Zeitschr. f. physiol Chem. 40 (1903), 81—100 [53].
— Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. II. Mitteilung Zeitschr f physiol Chem 43 (1904), 467—475 [53].
Wurtz, Über die Identität des künstlichen und natürlichen Neurins. Annalen Supplementband 6, (1867), 197 [68, 69].
Yoshimura, Beiträge zur Kenntnis der Zusammensetzung der Malzkeime. Biochem. Zeitschr. 31 (1911), 221—226 [65]
— siehe 5
— Über die Verbreitung organischer Basen, insbesondere von Betain und Cholin im Pflanzenreich Zeitschr. f. physiol Chem. 88 (1914), 334 bis 345 [65, 66, 229]
— und Kanai, Beiträge zur Kenntnis der stickstoffhaltigen Bestandteile des Pilzes Cortinellus shutake, P. Henn. Zeitschr f. physiol. Chem 86 (1913), 178 [65]
— — Beiträge zur Kenntnis der stickstoffhaltigen Bestandteile des getrockneten Kabeljau (Gadus Brandita) Zeitschr f physiol. Chem 88 (1913), 346—351 [65, 218].
— und Trier, Weitere Beiträge über das Vorkommen von Betainen im Pflanzenreich. Zeitschr. f physiol Chem. 77 (1912), 290—302 [65, 66, 223, 229, 239]
Yoshimoto, Über den Einfluß des Lecithins auf den Stoffwechsel Zeitschrift f physiol Chem 64 (1910), 464—478 [61]

4. Neuringruppe.

Abderhalden, E und Schaumann, Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung Pflügers Arch. d. Physiol 172 (1918) 141 [107, 218]
Bode, J, Über einige Abkömmlinge des Neurins und Cholins Liebigs Annalen 267 (1892), 268 [109]
Böhm, siehe 3
Coppola, siehe 3
Gabriel, Über Vinylamin Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 21 (1888), 1049 [107, 115]
— Über Vinylamin und Bromäthylamin Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 21 (1888), 2664 [107, 115]
— und Eschenbach, Darstellung des Allylamins. Ber d Deutsch chem. Gesellsch. 30 (1897), 1125 [107, 116]
— — Notizen über Bromäthylamin und Vinylamin. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch 30 (1897), 2494 [107, 116].
Gadamer, siehe 3
Guggenheim und Löffler, siehe 3.
Gulewitsch, Über Neurin und einige Verbindungen desselben. Zeitschr. f. physiol. Chem. 26 (1898), 180 [109, 112]
— siehe 3
Halliburton, siehe 3

Hasebroek, siehe 2.
Howard und Marckwald, Über Trimethylenamin. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 32 (1899), 2031 [107, 115].
— Zur Konstitution des Vinylamins. Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch. 32 (1899), 2036 [107, 115].
Jordan, siehe 2.
Koch, Toxische Basen im Harn parathyreoidektomierter Hunde. Journ. of Biol Chem. 15 (1913), 43—63 (siehe auch 3) [57]
Kutscher, Fr, Der Nachweis toxischer Basen im Harn. IV. Mitteilung Zeitschr. f physiol. Chem 51 (1907), 457—463 [107]
— und Lohmann, Der Nachweis toxischer Basen im Harn. Zeitschr f. physiol Chem. 48 (1906), 1 [109]
Levene und Jakobs, siehe 3
Liebreich, siehe 3
Lohmann, Über einige Bestandteile der Nebennieren, Schilddrüsen und Hoden Zeitschr. f. Biol 56 (1911), 1 (siehe auch 3) [109]
Luzzatto, Pharmakologische Untersuchungen über das Vinylamin und uber einige seiner Umwandlungsprodukte Arch. d. Farmacol. sperim. 17 (1913), 455—480 [115].
Pal, siehe 3.
Ruckert, siehe 3.
Schmidt, siehe 3
— Versuche zur Überfuhrung des Cholins in Neurin. Arch. d Pharm. 252 (1914), 708 [108]
— Über die Einwirkung von Jodwasserstoff und Bromwasserstoff auf Neurin und Cholin. Liebigs Annalen 267, 300 [108].
— siehe 3.
Windaus und Vogt, Synthese des Imidazolyläthylamins. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch 40 (1907), 3691 [108, 120, 189]
Zuco und Dutto, Moleschotts Untersuchungen zur Naturlehre 14 (1894), 617 [109].

5. Die Diamine.

Abderhalden, Hydrolyse des krystallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdefleisch Zeitschr f. physiol Chem. 37 (1903), 484 [131, 143, 201].
— Familiärer Cystindiabethes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 38 (1903), 557 [123].
— und Schittenhelm, Ausscheidung von Tyrosin und Leucin in einem Falle von Cystinurie. Zeitschr. f. physiol Chem. 45 (1905), 468 [123].
— Weitere Studien über den Stickstoffwechsel Zeitschr. f. physiol. Chem 96 (1915), 1—147 [133].
Ackermann, Notiz zur Kenntnis des Putrescins. Zeitschr. f. physiol. Chem 53 (1907), 545 [128].
— Ein Beitrag zur Chemie der Fäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chem. 54 (1907), 1—32 [14, 17, 117, 135, 174, 235].
— Ein Fäulnisversuch mit Arginin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 56 (1908), 310 [121, 122, 135]

Ackermann, Über die Entstehung von Fäulnisbasen Zeitschr. f. physiol. Chem. 60 (1909), 482—501 [28, 33, 37, 121, 134, 170]
— Ein Fäulnisversuch mit lysinfreiem Eiweiß Zeitschr. f. physiol. Chem 64 (1910), 91 [122].
— Über ein neues auf bakteriellem Wege gewinnbares Aporrhegma Zeitschr. f physiol Chem 69 (1910), 273—281 [121, 122, 233, 235]
— und Kutscher, Über Krabbenextrakt Zeitschr. f. Unters.-, Nahrungs- und Genußmittel 13 (1907), 180 [54, 132, 146, 151, 218, 231]
— — Über das Vorkommen von Lysin im Harn bei Cystinurie Zeitschr. f physiol Chem 57 (1911), 366 [132]
— — Über die Aporrhegmen. Zeitschr. f. physiol Chem. 69 (1910), 265 [214].
Barger, Bemerkung zum Aufsatz von Herrn D Ackermann: Über die Entstehung von Fäulnisbasen Zeitschr. f. physiol. Chem. 61 (1909), 188 [118]
— und Dale, siehe 2
Behring, Deutsche med Wochenschr. 24 (1888) [126].
Bergh, Untersuchungen uber die basischen Spaltungsprodukte des Elastins. Zeitschr f. physiol. Chem 25 (1898), 337 [131, 141]
Bödtker, Beitrag zur Kenntnis der Cystinurie. Zeitschr f physiol Chem. 45 (1905), 303 [122]
v. Braun, J , Überführung von Piperidin in Pentamethylendiamin (Cadaverin) Ber. d Deutsch chem Gesellsch. 37 (1904), 3583 [117, 136, 137].
— und Müller, Synthese des Hexamethylendiamins und Heptamethylendiamins aus Piperidin. Ber. d Deutsch chem Gesellsch 38 (1905), 2020, 2204 [125].
— Synthese des inaktiven Lysins aus Piperidin. Ber d Deutsch chem. Gesellsch 42 (1909), 839 [133]
Brieger, Zur Kenntnis der Stoffwechselprodukte des Cholerabazillus. Berl. klin. Wochenschr. 44 (1887) 817 [120].
Brieger, siehe 2.
Ciamician und Ravenna, siehe 2.
Cohnheim, Weitere Mitteilungen über Eiweißresorption. Versuche an Oktopoden. Zeitschr. f physiol. Chem. 35 (1902), 396 [131, 143, 201].
Dombrowski, siehe 8.
Drechsel, Der Abbau der Eiweißstoffe· Zur Kenntnis der Spaltungsprodukte des Kaseins. Arch. f. Anat. u. Physiol. (1891) 248 [130].
— Über die Abscheidung des Lysins. Ber d Deutsch. chem. Gesellsch. 28 (1895), 3189 [129, 133]
Edelbacher, Das Vorkommen der Arginase im tierischen Organismus und ihr Nachweis mittels der Formoltitration. Zeitschr. f. physiol. Chem 95 (1915), 87 [149]
— Versuche über Wirkung und Vorkommen der Arginase. Zeitschr. f. physiol. Chem 100 (1917), 111 [128, 149]
Ehrström, Über ein neues Histon aus Fischsperma. Zeitschr. f. physiol. Chem. 32 (1901), 350 [131, 143, 200].

Ellinger, Die Konstitution des Ornithins und des Lysins, zugleich ein Beitrag zur Chemie des Eiweiß. Zeitschr f. physiol. Chem. 29 (1900), 334 [121, 122, 127].
Finkler und Prior, Über Ptomaine aus Reinkulturen von Vibrio Proteus. Ber. d Deutsch. chem Gesellsch 20 (1887), 1441 [122]
Fischer, E., Synthese der α-δ-Diaminovaleriansäure Ber d Deutsch. chem Gesellsch. 34 (1901), 454 [127, 128]
— und Abderhalden, Notizen uber Hydrolyse von Proteinstoffen Zeitschr f. physiol Chem 42 (1904), 540 [118]
— und Skita, Über das Fibroin und den Leim der Seide Zeitschr f physiol. Chem 35 (1902), 221 [131, 142, 201].
— und Weigert, Synthese der α-ε-Diaminocapronsäure (inaktives Lysin). Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch 35 (1902), 3773 [133, 137].
— und Zemplèn, Neue Synthese von Aminooxysäuren und von Piperidon-Derivaten. Ber. d. Deutsch chem. Gesellsch. 42 (1909), 4886 [128, 129]
Garcia, Über Ptomaine, welche bei der Fäulnis von Pferdefleisch und Pankreas entstehen Zeitschr. f physiol Chem. 17 (1892), 543 [117, 122].
Garrod und Hurtley, Über Cystinurie. Journ of Physiol 34 (1906), 217 [123].
Gortner und Würtz, Vergleichende Analysen von Fibrin von verschiedenen Tieren. Journ Americ Chem Soc. 39 (1917), 2239 [131, 201].
Grandis, V., Über die Zusammensetzung der krystallisierten Base der Leberzellkerne. Rend della R. Acc. dei Lincei 6 (1890) 230 [117]
Guggenheim und Löffler, siehe 2.
Gulewitsch, siehe 3
Hart, Über die quantitative Bestimmung der Spaltungsprodukte der Eiweißkörper Zeitschr. f physiol Chem 33 (1901). 347—362 [130, 131, 133, 142, 143, 200, 201].
Haslam, Quantitative Bestimmung der Hexonbasen in Heteroalbumose und Pepton. Zeitschr f physiol Chem 32 (1901), 54 [131, 142, 143]
Hedin, Eine Methode das Lysin zu isolieren, nebst einigen Bemerkungen über das Lysatinin. Zeitschr f. physiol Chem. 21 (1895), 296 [131, 201].
— Einige Bemerkungen über die basischen Spaltungsprodukte des Elastins Zeitschr f physiol Chem. 25 (1898), 344 [141, 142]
Henderson, Beitrag zur Kenntnis der Hexonbasen Zeitschr. f physiol Chem. 29 (1900), 320 [133]
Herzog, Über den Nachweis von Lysin und Ornithin Zeitschr. f physiol. Chem 34 (1901), 525 [138]
Jaffé, Über das Verhalten der Benzoesäure im Organismus der Vögel. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch 10 (1877), 1925—1930 [127]
— Weitere Mitteilungen uber die Ornithursäure und ihre Derivate Ber d Deutsch. chem. Gesellsch 11 (1877), 406—409 [127].
Johns, C und Jones, B, Die Proteine der Erdnuß Arachis Hypogaea Verteilung des basischen Stickstoffs in den Globulinen Arachin und Conarachin. I. Mitteilung. Journ. of Biol Chem. 28 (1917), 879 [130, 142, 199, 200]

Kaufler, F., Schmelzpunktsregelmäßigkeit bei den aliphatischen Diaminen. Chemiker-Zeitung 25 (1901), 133 [125]
Kleinschmitt, Hydrolyse des Hordeins Zeitschr f physiol. Chem 54 (1907), 111—120 [130, 141, 199]
Kossel, Über die Darstellung und den Nachweis des Lysins Zeitschr f physiol Chem 26 (1899), 588 [133, 143].
— Zur Chemie der Protamine. Zeitschr. f. physiol Chem. 69 (1910), 138 bis 142 [142, 143, 144, 145]
— und Cameron, Über die freien Aminogruppen der einfachsten Proteine Zeitschr f physiol Chem 76 (1912), 457—463 [127, 145]
— und Dakin, Beiträge zum System der einfachsten Eiweißkorper Zeitschr. f. physiol Chem 40 (1903), 565 [131, 142, 149, 200]
— — Die Wirkung von Arginase auf Guanidin und andere Guanidinderivate Journ of Biol. Chem. 3 (1907), 435 [128, 170]
— und Kutscher, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper Zeitschr f. physiol Chem 31 (1900), 165 [17, 130, 131, 133, 134, 141, 142, 143, 199, 200]
— und Platten, Zur Analyse der Hexonbasen. Zeitschr f physiol. Chem. 38 (1903), 39—45 [142, 200, 202, 207]
— und Pringle, Über Protamine und Histone (Über das Scombrin.) Zeitschr. f physiol Chem. 49 (1906), 301 [130, 176]
— und Weiß, Über den Nachweis des Ornithins unter den Spaltungsprodukten der Proteinstoffe Zeitschr f physiol Chem. 68 (1910), 160—164 [128, 139]
— und Weiß, F., Über einige Nitroderivate von Proteinen. Zeitschr. f physiol Chem 83 (1913), 1—10 [118, 177]
Kung, Über einige basische Extraktivstoffe des Fliegenpilzes (Amanita Muscaria) Zeitschr. f physiol Chem 91 (1914), 412 [123, 218].
Kutscher, Die Endprodukte der Trypsinverdauung. Dissertation Marburg 1899 [142, 143, 200, 201].
— Chemische Untersuchungen uber die Selbstgärung der Hefe. Zeitschr. f physiol. Chem. 32 (1901), 154 [132]
— und Lohmann, siehe 3.
— — Die Endprodukte der Pankreasverdauung Zeitschr f. physiol. Chem. 44 (1905), 381 [132, 142, 200]
Ladenburg, A., Über die Identität des Cadaverins mit dem Pentamethylendiamin Ber. d. Deutsch chem Gesellsch 19 (1886), 2585 [125].
— Piperidin aus Pentamethylendiamin. Ber. d Dtsch chem Gesellsch. 18 (1885) 3100 [125].
— und Abel, Über das Äthylenimin (Spermin?). Ber. d. Dtsch. chem. Gesellsch. 21 (1888) 758—66 [119].
Langstein, L., Zur Kenntnis der Endprodukte der peptischen Verdauung. Beitr. z chem Physiol u. Path. I (1902), 50 [124, 253].
Lawrow, Über die Spaltungsprodukte der Leukocyten. Zeitschr. f physiol Chem. 28 (1899), 388 [131].
— Über Benzoylierung der Hexonbasen Zeitschr f physiol. Chem. 28 (1899), [137].
— Zur Kenntnis des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweißkörper Zeitschr f physiol. Chem. 22 (1901), 312 [124].

Levene und Alsberg, Die Spaltprodukte des Vitellins. Jl of Biol. Chem 2 (1906/07), 127 [130, 142, 200]
Loewy und Neuberg, Über Cystinurie. Zeitschr. f. physiol Chem. 43 (1904), 338 [123, 136]
— — Zur Kenntnis der Diamine Zeitschr f. physiol. Chem. 43 (1904), 34- [123, 136, 137].
Mochizuki und Kotake, Über die Autolyse der Stierhoden Zeitschr. f physiol Chem. 43 (1904/05), 163 [132].
Neuberg und Richter, Über das Vorkommen von freien Aminosäuren (Leucin, Tyrosin, Lysin) im Blute bei akuter Leberatrophie. Deutsche med. Wochenschr 30 (1904), 499—501 [132].
Nyegovan, Beiträge zur Kenntnis der pflanzlichen Phosphatide Zeitschr f. physiol. Chem 76 (1912), 1 [120].
Omeliansky und Sieber, Zur Frage nach der chemischen Zusammensetzung der Bakterienkörper von Acetobacter crococcum. Zeitschr. f. physiol Chem 88 (1914), 445 [131, 143, 201]
Osborne, Lafajette Mendel und Wakemann, Aminosäuren in de Ernährung und Wachstum Journ. of Biol. Chem 17 (1914), 32. bis 349 [133].
— und Mendel, Das Aminosäureminimum zur Aufrechterhaltung de Wachstums, belegt durch weitere Versuche mit Lysin und Tryptophan Journ of Biol Chem 25 (1916), 1—12 [133]
— und van Slyke, Einige Produkte der Hydrolyse von Gliadin, Lactalbumin und der Proteine des Reismehls. Journ. of Biol Chem. 22 (1915) 259—280 [130, 131, 199]
Otori, J, Die Oxydation des Pseudomucins und Caseins mit Calcium permanganat Zeitschr f physiol Chem. 43 (1904), 86—92 [118 177].
Pictet, siehe 1
— und Court, Über einige neue Pflanzenalkaloide Ber d Deutsch chem Gesellsch. 40 (1907), 3771 [126, 226].
Pohl, Über Synthesehemmung durch Diamine Arch f. exp Path. 4 (1898) [127]
Reed, Die Bildung von Hexonbasen und Purinbasen bei der Autolyse vo Glomerella. Journ of Biol Chem 19 (1914), 257 [132].
Reiner, Krystallographische Untersuchungen des inaktiven Ornithin monopikrates Zeitschr f physiol Chem. 73 (1911), 192—193 [135
Reuter, siehe 3
Rielander, Einige neue Bestandteile des Extractum secalis cornut Sitzungsber d Magdeburger Naturforsch.-Gesellsch 7 (1908) [12 218]
Rießer, Zur Kenntnis der optischen Isomeren des Arginins und Ornithin Zeitschr. f physiol Chem 49 (1906), 210—245 [128, 135, 147, 14 153, 175].
Roos, Über das Vorkommen von Diaminen bei Krankheiten. Zeitsch f. physiol Chem. 16 (1892) [123].
Schenk, M, Über Selbstverdauung einiger Hefearten (obergärige Hef Brennereihefe, Kahmhefe) Wochenschr. f. Brauerei (1905), Nr 2 S 221—227 [123]

Schreiner, P., Über eine neue organische Basis im tierischen Organismus. Liebigs Annalen 194 (1878) 68—84 [119].

Schröder, Zur Kenntnis der Proteinsubstanzen der Hefe Beitr. z. chem. Physiol u Path 2 (1902), 389 [131, 143, 201].

Schulze, Über das Vorkommen von Histidin und Lysin in Keimpflanzen Zeitschr. f. physiol. Chem 28 (1900), 465 [132, 141, 201]

— Über den Umsatz der Eiweißstoffe in der lebenden Pflanze Zeitschr. f. physiol Chem 29 (1900), 241 [132, 201].

— Neue Beiträge zur Kenntnis der Zusammensetzung und des Stoffwechsels der Keimpflanzen Zeitschr. f physiol Chem. 47 (1906), 507 [132].

— und Winterstein, Über die Bildung von Ornithin bei der Spaltung des Arginins und über die Konstitution dieser beiden Basen. Zeitschr. f physiol. Chem 26 (1898), 1 [128, 136].

— — Nachweis von Histidin und Lysin unter den Spaltungsprodukten der aus Coniferensamen dargestellten Proteinsubstanz Zeitschr. f. physiol. Chem 28 (1900), 459 [130, 141, 142, 144, 199, 200].

— — Über die Ausbeute an Hexonbasen, die aus einigen pflanzlichen Eiweißstoffen zu erhalten ist Zeitschr. f physiol. Chem 33 (1901), 547 [130, 142, 199, 200].

— — Beiträge zur Kenntnis des Arginins und des Ornithins Zeitschr. f physiol Chem 34 (1901), 128—147 [127, 128, 148].

Siegfried, Notiz über Lysin Zeitschr. f. physiol Chem. 43 (1904), 363 [139]

— Über Lysinplatinchlorid. Zeitschr f physiol Chem 76 (1912), 234 [139]

van Slyke und Borchard, Die Natur der freien Aminogruppen in Proteinen. Journ of Biol. Chem 16 (1914), 539—547 [134]

Sorensen, Über die Synthese des d l-Arginins (α-Amino-δ-guanido-n-valeriansäure) Ber d Deutsch chem Gesellsch 43 (1910), 643 bis 651 [148]

— Über Synthesen von α-Aminosäuren durch Phtalimidmalonester Zeitschr f. physiol. Chem 44 (1905), 448—460 [127, 128].

— Studium uber die Aminosäuren Compt rend. du Lab de Carlsbourg VIe Vol. 3e livr [127, 128, 133]

Suzuki, Yoshimura und Irie, Über die Extraktivstoffe des Fischfleisches. Zeitschr. f. physiol. Chem 62 (1909), 1 [130, 132, 143, 147, 153, 201, 206, 218]

Syóllema und Rinkas, Die Hydrolyse des Kartoffeleiweißes Zeitschr. f. physiol. Chem. 76 (1911), 369—384 [130, 141, 200]

Tafel, J und Frankland, Diaminosäuren aus Desoxyxanthinen. Ber. d. Deutsch chem Gesellsch 42 (1909), 3138 [119]

Tamura, V Mitteilung. Über die chemische Zusammensetzung eines Wasserbazillus Zeitschr f physiol Chem. 89 (1914), 286—289 [131, 143, 201]

— Zur Chemie der Bakterien III. Mitteilung. Über die chemische Zusammensetzung der Diphtheriebazillen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 89 (1914), 289—303 [131, 143, 201]

Taylor, Über Eiweißspaltung durch Bakterien. Zeitschr. f. physiol. Chem 86 (1912), 487 [132, 201].

v. Udransky und Baumann, Über das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomainen bei Cystinurie Zeitschr. f. physiol. Chem 13 (1889), 562 [122, 136, 137]
— — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Zeitschr f. physiol. Chem. 15 (1891), 77 [122, 123, 126]
Weiß, Untersuchung über die Bildung des Lachsprotamins. Zeitschr f. physiol Chem. 52 (1907), 107 [131, 176]
— Über einige Salze des inaktiven Ornithins. Zeitschr f physiol Chem. 50 (1909), 502 [128, 135]
Werigo. Über das Vorkommen des Pentamethylendiamins im Pankreas infus. Pflügers Arch 51 (1892), 362 [124]
Willstätter und Heubner, Über eine neue Solanaceenbase. Ber. d Deutsch chem Gesellsch. 40 (1907), 3869 [124, 125, 127].
Windaus und Vogt, siehe 4.
Winterstein, Einige Bestandteile des Emmentalerkäses Zeitschr f. physiol. Chem. 41 (1904), 504 [132]
— Zur Kenntnis der aus Ricinussamen darstellbaren Eiweißsubstanzen. Zeitschr. f. physiol Chem 45 (1905), 74 [118]
— und Thöny, Beiträge zur Kenntnis der Bestandteile des Emmentaler Käses. Zeitschr f. physiol. Chem. 36 (1902), 28 [146, 201].
Yoshimura, Über Fäulnisbasen (Ptomaine) aus gefaulten Sojabohnen (Glycine hispida) Biol Zeitschr. 28 (1910), 16 [132, 139]
— Über das Vorkommen einiger organischer Basen im getrockneten Rogen des Herings. Zeitschr f. physiol. Chem. 86 (1913), 174 [31, 67].

6. Die Guanidinoverbindungen.

Abderhalden, siehe 5
Achelis, Über das Vorhandensein von Methylguanidin im Harn. Zeitschr. f physiol Chem. 50 (1906), 10 (166, 167]
Ackermann, Nachweis von Guanidin. Zeitschr f. physiol. Chem. 47 1906), 366 [180, 181].
— siehe auch 1 und 5
— Über den fermentativen Abbau des Kreatins. Zeitschr. f Biol. 63 (1913), 78—82 [159]
— Engeland und Kutscher, Die Synthese der d-Gunidinovaleriansäure. Zeitschr f. Biol. 57 (1911), 179 [151].
— und Kutscher, siehe 5.
Ackroyd, H und Hopkins, Fütterungsversuche mit Mängeln in der Aminosäureversorgung, Arginin und Histidin als mögliche Vorläufer der Purine Biochem. Journ. 10 (1916), 551—576 [6, 149, 185].
Adam, Die Beziehung der Kreatinurie zur Veränderung des Blutzuckergehaltes. Biochem. Journ. 9 (1915), 228—239 [157]
Autenrieth und Muller, Über die colorimetrischen Bestimmungen des Zuckers, Kreatins und Kreatinins im Harn. Münch. med. Wochenschr. 58 (1911) [179].
Baumann, Hines und Marker, Journ. Biol Chem. 24 (1916) [162].
— und Ingvaldsen, Die Kreatinbestimmung im Muskel. Journ. of Biol. Chem. 25 (1916), 195—200 [179].

Baumann und **Marker**, Über den Ursprung des Kreatins. Journ. of Biol. Chem. 22 (1915), 49—53 [161].
Baur und **Trümpler**, Über die colorimetrische Bestimmung von Kreatin. Zeitschr. f. Unters. Nahrungs- u. Genußmittel 27 (1914), 697 [152].
Benedikt, R., Studien über Kreatin und Kreatininstoffwechsel. I. Mitteilung. Darstellung von Kreatin und Kreatinin aus Harn Journ. of Biol. Chem. 18 (1914), 183 [163]
Benedikt, Studien über Kreatin und Kreatininstoffwechsel. II. Mitteilung. Bestimmung des Kreatins. Journ. of Biol Chem. 18 (1914), 191 [178].
Benedikt, F. und **Diefendorf**, Die Harnanalyse einer hungernden Frau. Americ. Journ. of Phys. 18 (1907), 362 [156].
— und **Myers, V. C**, Die Ausscheidung von Kreatinin bei einer Frau. Amer. Journ Phys. 18 (1907), 377 [178].
Bergh, siehe 5
Binet, Defins und **Rathberg**, Über den Einfluß der Anwesenheit von Acetessigsäure auf die Kreatinbestimmung nach der kolorimetrischen Methode von Folin Soc. de Biol. 77 (1914), 479 [179].
Brieger, L., siehe 1.
Brown, J, Graham und **Cathcart, E**, Der Einfluß der Arbeit auf den Kreatingehalt des Muskels Biochem. Journ. 7 (1909), 420 bis 425 [152, 155].
Buglia und **Costantino**, Beiträge zur Muskelchemie II Mitteilung. Der Stickstoff einiger Extraktivstoffe und der Purinbasen in der glatten, der gestreiften und der Herzmuskulatur der Säugetiere. Zeitschr. f. physiol Chem 81 (1912), 120 [153]
Burns, D, Über den Vorläufer des Kreatins im Hühnermuskel. Biochem Journ. 10 (1916), 263 [145, 177]
— und **Orr, J. B**, Über Harnkreatinin bei Fleischdiät. Biochem Journ. 10 (1910), 495 [154].
Cabella, Mario, Über den Gehalt an Kreatin der Muskeln verschiedener Tiere und in den verschiedenen Arten des Muskelgewebes Zeitschr. f. physiol. Chem 84 (1913), 29 [153].
Cathcart, E. P., Henderson, P. S. und **D. Noel Paton**, Über den Kreatingehalt des nach Nervendegeneration entartenden Skelettmuskels. Journ. of Physiol. 52 (1918) 70—74 [208].
Cathcart und **Taylor**, Der Einfluß von Kohlenhydrat und Fett auf den Eiweißstoffwechsel II Mitteilung Journ. of Physiol 41 (1910), 276—284 [157].
Chevreul, Über die chemische Zusammensetzung der Fleischbouillon Journ de Pharm 21 (1835), 231 [151].
Cohnheim, siehe 5.
Costantino, A., Methode zur Extraktion von Kreatin und Kreatinin aus den Geweben und Flussigkeiten des Körpers Arch. de Farmacol. sperim. 19 (1915), 254 [179].
Czernecki, Zur Kenntnis des Kreatins und Kreatinins im Organismus. Zeitschr. f physiol. Chem. 44 (1905), 294 [159].
Dakin, Die Wirkung der Arginase auf Kreatin und andere Guanidinderivate. Journ of Biol. Chem. 3 (1907), 435 [159, 170]

Feigl, J, IV. Mitteilung. Kreatinin, Kreatin und Harnsäure unter physiologischen Verhältnissen und in Beziehung zum Lebensalter, sowie über die Beteiligung dieser Stoffe am Aufbau des Reststickstoffs im nüchternen Blute. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 83 (1918) 271 bis 298 [153, 179].

Fischer, E, Oxydation des 1,7-Dimethylguanins zu Methylguanidin. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch 30 (1897), 2414 [169].

— und Skita, siehe 5

— und Suzuki, Synthese von Polypeptiden. X Mitteilung. Polypeptide der Diamino- und Oxyaminosäuren Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 38 (1905), 4186 [147]

Folin, Beitrag zur Chemie des Kreatinins und Kreatins im Harn. Zeitschr. f physiol Chem. 44 (1904), 223—224 [152, 163, 178, 179]

— Darstellung von Kreatin, Kreatinin und Kreatininstandardlösungen. Journ of Biol Chem 17 (1914), 463—468 [179]

— Bestimmung des Kreatinins und Kreatins im Blute, in der Milch und in den Geweben Journ of Biol Chem. 17 (1914), 475 [153].

— und Denis, Die Darstellung von Kreatinin aus Kreatin. Journ. of Biol Chem. 8 (1910), 399—400 [163].

Folin, O. und Buchmann, T E, Der Kreatingehalt des Muskels. Journ. of Biol Chem 17 (1914), 483 [153].

— und Denis, W, Kreatin im Harn von Kindern Journ of Biol. Chem. 11 (1912), 253—256 [156]

— — Proteinstoffwechsel vom Standpunkt der Blut- und Gewebsanalyse. III. Mitteilung Journ. of Biol Chem 12 (1912), 141—162 [159].

— — Der Kreatinin- und Kreatingehalt des Blutes Journ of Biol. Chem. 17 (1914), 483 [153]

— — Proteinstoffwechsel vom Standpunkt der Blut- und Gewebsanalyse. VII. Mitteilung Die Beziehung des Kreatins und Kreatinins zum tierischen Stoffwechsel Journ. of Biol. Chem. 17 (1914), 493—502 [153].

— und Doisy, E A, Unreine Pikrinsäure als eine Fehlerquelle bei den Bestimmungen des Kreatins und Kreatinins. Journ of Biol. Chem. 28 (1917), 349 [179]

— und Morris, Die Bestimmung des Kreatinins und Kreatins im Harn. Journ of Biol. Chem. 17 (1914), 469—473 [179].

Fracy und Clark, Die Ausscheidung von Kreatinin bei normalen Frauen. Journ of Biol. Chem. 19 (1914), 115—117 [159].

Fuhner, Curarestudien. Arch f exp. Path. u Pharm. 58 (1908), 1 [170, 171]

— Über den Angriffsort der peripheren Guanidinwirkung Arch. f. exp. Path u Pharm 65 (1911), 401—427 [170, 171].

Gettler, A. O. und Oppenheimer, R., Faktoren, die für die Genauigkeit der Kreatininbestimmungen im menschlichen Blut maßgebend sind. Journ. of Biol Chem 29 (1917), 47 [179].

Gottlieb und Stangassinger Über die Bildung und Zersetzung des Kreatins bei der Durchblutung überlebender Organe. Zeitschr. f. physiol. Chem 55 (1907), 322 [153, 158, 159].

Gregor, Beiträge zur Physiologie des Kreatinins. Zeitschr f. physiol. Chem 31 (1900), 98 [155].
Gregory, W, Über den Gehalt einiger Fleischarten an Kreatin. Liebigs Annalen 64 (1848), 100 [151]
Grindley und Woods, Methode zur Bestimmung von Kreatin und Kreatinin in Fleisch und Fleischprodukten. Journ of Biol. Chem. 2 (1906), 309 [152]
Griffith, Compt. rendus de l'Acad. des sciences 114 (1891) 497 [165].
Grohe, Annalen der Chem. u Pharm 85 (1853), 233 [151].
Gulewitsch, Über das Arginin Zeitschr f. physiol Chem. 27 (1899), 178 [142, 147, 175]
— Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln Zeitschr. f physiol Chem 47 (1906), 471, 24 [166, 181, 182]
— und Jochelsohn, Zur Frage nach dem Chemismus der vitalen Harnstoffbildung Zeitschr f physiol Chem. 30 (1906), 533 [146]
Harden und Norris, Die Diacetylreaktion der Proteine Journ of Physiol 42 (1911), 332—336 [174, 178].
Harding, V J. und Fort, Ch. A, Die Aminosauren der menschlichen reifen Plazenta. Journ Biol. Chem. 35 (1918) 29—41 [145].
Hart, siehe 5
Haslam, siehe 5
Hausmann, Über die Verteilung des Stickstoffs im Eiweißmolekül. Zeitschr. f physiol. Chem 27 (1899), 95 [176].
Hedin, Über die Bildung von Arginin aus Proteinkörpern Zeitschr. f. physiol Chem 21, 155 [142, 143]
— siehe 5
Henderson, P. S., Der Guanidingehalt des Muskels bei Tetania parathyreopriva. Journ. of Physiol 52 (1918) 1—5 [167].
Heyde, Über den Verbrennungstod und seine Beziehungen zum anaphylaktischen Schock. Zentralbl f Physiol. 25 (1911), 441 [167, 172]
— Weitere Untersuchungen über die Beziehungen der Guanidine und Albumosen zum parenteralen Eiweißzerfall und anaphylaktischen Schock Zentralbl. f Physiol 26 (1912), 401—404 [167].
van Hoogenhuyze und Verploegh, H., Weitere Beobachtungen uber die Kreatininausscheidung beim Menschen Zeitschr. f. Physiol. Chem. 57 (1908), 161—266 [154, 157, 158, 159, 160, 178].
van Hoogenhuyze, C. und Verploegh, H, Beobachtungen über Kreatininausscheidung beim Menschen Zeitschr f physiol. Chem. 46 (1905), 415—471 [153, 154, 155, 159, 160]
— — Über den Einfluß von Sauerstoffarmut auf die Kreatininausscheidung. Zeitschr f. physiol Chem 59 (1909), 100 [155]
Hull, Einige Beobachtungen über die Kreatininausscheidung von Frauen. Journ of Americ. Chem. Soc 36 (1914), 2146—2151 [159].
Hunter und Campell, Ein bisher vernachlässigter Faktor, der die Bestimmung kleiner Mengen Kreatinin beeinflußt Journ of Biol Chem. 28 (1917), 335—348 [179].
Jaffé, Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt, und über eine neue Reaktion des Kreatinins. Zeitschr. f. physiol. Chem. 10 (1886), 391—400 [180].

Jaffé, Untersuchungen über die Entstehung des Kreatins im Organismus. Zeitschr. f. physiol Chem 48 (1906), 430 [161].

Janney und Blatherwick, Die quantitative Bestimmung des Kreatins im Muskel und in anderen Organen Journ of Biol Chem. 21 (1915), 567—582 [178].

Jarokin, Arch f path. Anatomie 28 (1863), 544 [155].

Jnouje, Über die Entstehung des Kreatins im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol Chem 81 (1912), 71 [161]

Johnson, T. B. und Bailey, G. C., Untersuchungen über Amine. Teil V Struktur des Vitiatins Synthese des Methyläthylendiamins. Journ. Americ. Chem. Soc. 38 (1916), 2135—2145 [173].

Johnson und Nicolet, Untersuchungen über Hydantoine. Teil 35. Eine neue Methode der Synthese von Glykocyamidinverbindungen und die Umwandlungen von Glykocyamidin in Isomere des Kreatinins. Journ. of Americ. Soc. 37 (1915), 2416—2426 [165].

Jons und Jones, siehe 5.

Kiesel, Über den fermentativen Abbau des Arginins in Pflanzen Zeitschr f physiol Chem 75 (1911), 269—296 [150, 170].

Kleinschmitt, siehe 5

Klercker, Zur Frage der Kreatin- und Kreatininausscheidung beim Menschen. Beitr z chem. Physiol u Path 8 (1906), 59 [154].

Knoop, Über den physiologischen Abbau der Säuren und die Synthese einer Aminosäure im Tierkörper Zeitschr f physiol Chem 67 (1910), 487 [150]

Koch, siehe 3

Kocher, Die Hexonbasen bösartiger Geschwülste Journ of Biol. Chem. 22 (1915), 295 [145, 201]

Korndörfer, Über das Isokreatinin Arch f. Pharm 242 (1904), 373 [165]

Kossel, Einige Bemerkungen uber die Bildung der Protamine im Tierkörper Zeitschr f. physiol. Chem 44 (1905), 347 [143, 144, 201]

— siehe 5

— Über das Agmatin Zeitschr f. physiol Chem 66 (1910), 267—271 [172].

— Synthese des Agmatins Sitzungsber d Heidelberger Akad d. Wissensch. 1910 [173]

— Weitere Mitteilungen über die Proteine der Fischspermien. Zeitschr. f. physiol Chem 88 (1913), 163 [146]

— und Cameron, siehe 5

— und Dakin, siehe 5

— — siehe 5

— und Edlbacher, Über einige Spaltungsprodukte des Thymins und Percins. Zeitschr f physiol Chem 88 (1913), 186 [146].

— — Beiträge zur chemischen Kenntnis der Echinodermen I Über die Dissoziation des Spermakerns bei Echinodermen. Zeitschr. f. physiol Chem. 94 (1915), 264 [146, 201]

— und Gawrilow, Weitere Untersuchungen über die freien Amidogruppen der Proteinstoffe Zeitschr f physiol Chem. 81 (1912), 274 [146].

— und Kennaway, Über Nitrocluplein. Zeitschr. f physiol. Chem. 72 (1911), 457 [177]

Kossel und Kutscher, Über die Bildung von Arginin aus Elastin Zeitschr f. physiol Chem 25 (1898), 551 [141. 143].
— — siehe 5
— und Platten, siehe 5
Kossel, A und Pringle, H , siehe 5.
Kossel und Weiß, siehe 5
— — Über das Sturin Zeitschr f physiol Chem 78 (1912), 402—418 [146, 177].
Krause und Kramer, Vorkommen von Kreatin im diabetischen Harn. Proc Phys. Soc IX (1910). Bd 40 [157]
Krimberg, siehe 8.
Kurajoff, Über das Protamin aus den Spermatozoen der Makrele. Zeitschr. f physiol Chem 26 (1898), 524 [143, 201)
Kutscher, Über einige Extraktivstoffe des Flußkrebses Zeitschr f Biol. 64, 240—246 [147, 218]
— Die Überführung des rechtsdrehenden Arginins in die optischen inaktiven Modifikationen Zeitschr f physiol Chem. 32 (1901), 476—478 [148].
— Die Oxydationsprodukte des Arginins Zeitschr. f physiol. Chem 32 (1901), 413 [177]
— Die basischen Extraktivstoffe des Champignons (Agaricus campestris). Zentralbl. f Physiol 24 (1910), 775 [143. 220].
— Zur Kenntnis von Liebigs Fleischextrakt Zentralbl f. Physiol. 21 (1907), 33—35 [173]
— siehe 4 u 5
— und Lohmann, Der Nachweis toxischer Basen im Harn Zeitschr. f. physiol Chem 48 (1906), 422 [181]
— — Der Nachweis toxischer Basen im Harn Zeitschr. f. physiol. Chem. 49 (1906), 81 [166, 230, 231]
— und Otori, Der Nachweis des Guanidins unter den bei der Selbstverdauung des Pankreas entstehenden Körpern. Zeitschr. f. physiol. Chem 43 (1904), 93—107 [168, 180, 181].
— und Schenk, Die Oxydation von Eiweißstoffen mit Calciumpermanganat. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 37 (1904), 2928 [151, 169, 177]
— und Seemann, Die Oxydation der Thymusnucleinsäure mit Calciumpermanganat. Ber. d Deutsch chem Gesellsch. 36 (1903), 3023 bis 3027 [169, 177].
Lathrop, E. C , Organische Stickstoffverbindungen in Böden und Düngemitteln. Journ Franklin Inst. 183, Nr 3, Chem News 115 (1917), 220—222 [163]
Lawrow, Über die Wirkung des Arginins auf tryptische Verdauung der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol Chem. 28 (1899), 302—306 [149]
Lefmann, Beiträge zum Kreatininstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol Chem. 57 (1908), 476—514 [158]
Levene, P A. und Alsberg, siehe 5.
— und Kristeller, Die reduzierenden Faktoren der Kreatininausscheidung beim Menschen. Journ. of Americ Physiol. 244 (1909), 45 [157]
— und Senior, Die präparative Darstellung von Guanidinsulfat. Journ. of Biol. Chem. 25 (1916), 623—624 [169]

Liebig, J., Über die Bestandteile der Flüssigkeiten des Fleisches. Liebigs Annalen 62 (1847), 257 [151, 154].
Liebig, Annalen d. Chem. u. Pharm. 70 (1847), 257 [151, 154].
v. Lippmann, E. O., Über stickstoffhaltige Bestandteile der Rubensäfte. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 29 (1896), 2651 [168].
Löwith, Anaphylaxiestudien IV. Mitteilung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 73 (1913), 1 [172].
Lucien und Morris, Kreatinin und Kreatinbestimmungen. Journ. of Biol. Chem. 21 (1915), 201—208 [179].
Meighan, J. S., Einige Beobachtungen über die Wirkung von Guanidin auf den Froschmuskel. Journ. of Phys. 51 (1917), 51—58 [171].
Meißner, Zeitschr. f. rat. Med. 31 (1868), 330 [155].
Mellanby, Kreatin und Kreatinin. Journ. of Phys. 36 (1908), 447 [152, 153, 155, 158, 160].
Mendel und Rose, Experimentelle Studien über Kreatin und Kreatinin. I. Die Rolle der Kohlenhydrate beim Kreatin-Kreatininstoffwechsel. Jl. of Biol. Chem. 10 (1911), 213—251 [157].
— — Experimentellstudien über Kreatin und Kreatinin. II. Mitteilung. Journ. of Biol. Chem. 10 (1911), 225—264 [156].
— — III. Mitteilung. Ausscheidung von Kreatin im Kindesalter. Journ. of Biol. Chem. 10 (1911), 265—721 [156].
Mitjukoff, Arch. f. Gynäk. 49 (1895) [143].
Monari, Malys Journ. 19 (1889), 296 [155].
Myers, C. V. und Fine, M. S., Der Kreatingehalt des Muskels unter normalen Bedingungen. Die Beziehung desselben zum Harnkreatinin. Journ. of Biol. Chem. 14 (1913), 9 [153].
— — Der Einfluß des Hungerns auf den Kreatingehalt des Muskels. Journ. of Biol. Chem. 15 (1913), 283 [154, 156].
— — Der Einfluß der Verfütterung von Kreatin und Kreatinin auf den Kreatingehalt der Muskeln. Journ. of Biol. Chem. 16 (1913), 169 bis 186 [154, 159].
— — Die stickstoffhaltigen Nichtproteinverbindungen des Blutes bei Nephritis unter besonderer Berücksichtigung von Kreatinin und Harnsäure. Journ. of Biol. Chem. 20 (1915), 391—402 [154].
— — Der Stoffwechsel des Kreatins und Kreatinins. VII. Das Schicksal des Kreatins beim Menschen. Journ. of Biol. Chem. 21 (1915), 377 bis 381 [154].
— — Der Stoffwechsel des Kreatins und Kreatinins. VIII. Die Gegenwart von Kreatinin im Muskel. Journ. of Biol. Chem. 21 (1915), 383—387 [152, 154].
— — Der Stoffwechsel des Kreatins und Kreatinins. IX. Der Kreatingehalt des Muskels von Ratten, die mit isolierten Eiweißkörpern gefüttert werden. Journ. of Biol. Chem. 21 (1915) [161].
Neubauer, C., Über quantitative Kreatin- und Kreatininbestimmung im Muskelfleisch. Zeitschr. f. anorg. Chem. 2 (1863), 22 [179].
— Über Kreatinin und Kreatin. Liebigs Annalen 137 (1866), 288 [179].
— Über einige Verbindungen des Kreatins mit Metallsalzen. Liebigs Annalen 137 (1866), 298 [179].
Omeliansky und Sieber, siehe 5

Orglmeister, Über die Bestimmung des Arginins mit Permanganat :
träge z. chem Physiol u. Path 7 (1906), 21 [142, 143, 145, 177
Osborne, van Slyke, Leavenworth und Vinograd, Einige Produ
der Hydrolyse des Gliadins, Laktalbumins und des Proteins des R
Journ. of Biol. Chem. 22 (1915), 259 [141].
Otori, siehe 5.
Palladin und Wallenburger, Bull. Acad. Imp. Sciences, Petersb
1915 1427 [161].
Palmer, Means und Camble, Basenstoffwechsel und Kreatininaussc
dung. Journ of Biol Chem. 19 (1914), 239—244 [159]
Paton, D N, Kreatinausscheidung beim Vogel und seine Bedeutu
Journ. of Physiol. 39 (1910), 485—504 [158].
— und Mackie, W C, Die Leber in ihrer Beziehung zum Kreatinst
wechsel des Vogels. Journ of Physiol. 45 (1912), 115—118 [16
Pekelharing, Die Kreatininausscheidung beim Menschen unter d
Einfluß von Muskeltonus Zeitschr. f. physiol Chem. 75 (19
207—215 [155].
— und Harkink, Die Kreatininausscheidung beim Menschen unter d
Einfluß des Muskeltonus. Natk Afdeeling 20 (1911), 179—
[155, 156].
Pekelharing, C A und van Hoogenhuyze, C. J, Die Bildung
Kreatinins im Muskel beim Tonus und bei der Starre Zeitschr
physiol. Chem 64 (1910), 415 [155]
— — Die Ausscheidung von parenteral zugeführtem Kreatin bei Säu
tieren Zeitschr f physiol Chem. 69 (1911), 395—407 [159].
Pettenkofer, M, Vorläufige Notiz über einen neuen stickstoffhaltig
Korper im Harne. Liebigs Annalen 52 (1844) 97—100 [151]
Plimmer, Die Eiweißanalyse. Die Argininbestimmung durch Zersetzu
mit Alkali Biochem Journ 10 (1916), 115—119 [176].
— Dick und Lieb, Ein Stoffwechselversuch mit spezieller Hinsicht a
die Harnsäurebildung Journ of Physiol 39 (1909), 98—117 [15
Pommerenig, Über Guanidinzersetzung im Tierkörper Beitr. z Physi
u. Path. 1 (1901), 561 [170].
Powis und Raper, Kreatinurie bei Kindern Biochem. Journ. 10 (191
363—375 [156, 157]
Rießer, siehe 3 und 5.
Rose, Experimentelle Studien über Kreatin und Kreatinin. III. Die K
atininausscheidung im Säuglingsalter und während der Kindhe
Journ of Biol. Chem 10 (1911), 265—270 [156].
— V. Mitteilung. Eiweißfütterung und Kreatinausscheidung bei Pankre
diabetes. Journ. of Biol. Chem. 26 (1916), 331—338 [157].
— Dimitt, und Cheatham, Experimentelle Studien über Kreatin u
Kreatinin Das Schicksal innerlich verabfolgten Kreatins und Kre
tinins beim Menschen. Journ. of Biol. Chem. 26 (1916), 245—2
[154, 159]
Rothmann, Über das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. Zeitsc
f. physiol Chem. 57 (1908), 131—142 [158, 178]
Saiki, T., Chemische Untersuchungen der nichtgestreiften Säugetiermuske
Journ. of Biol. Chem. 4 (1908), 483 [153]

Schenk, M., Zur Kenntnis einiger physiologisch wichtiger Substanzen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 43 (1904), 72 [181, 182]
— Über das Guanidinpikrolonat. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 (1905), 427 [181, 182].
— Zur Kenntnis der methylierten Guanidine. Zeitschr. f. physiol. Chem. 77 (1912), 328 [166, 181].
Schmidt, Über das Kreatinin. Apotheker-Zeitung 27 (1912), 157 [165]
— Über das Kreatinin. Arch. d. Pharm. 248 (1910), 568—576 [165]
— Über das Glykocyamidin. Arch. d. Pharm. 251 (1913), 557—562 [165]
Schroder, siehe 5.
Schulze, E., Über das Vorkommen von Guanidin im Pflanzenorganismus. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 25 (1892), 658 [168].
— Zum Nachweis des Guanidins. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 25 (1892), 658 [168].
— Über einige stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Vicia sativa. Zeitschr. f. physiol. Chem. 27 (1893), 193 [168]
— Über den Umsatz der Eiweißstoffe in der lebenden Pflanze. Zeitschr. f. physiol. Chem. 29 (1900), 241 [144]
— Neue Beiträge zur Kenntnis der Zusammensetzung und des Stoffwechsels der Keimpflanzen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 47 (1906), 507 [168].
— siehe 5 und 8.
— Über das Vorkommen von Hexonbasen in den Knollen der Kartoffel (Solanum tuberosum) und der Dahlie (Dahlia variabilis). Landwirtsch. Vers.-Station 59 (1904), 331—343 [146].
Schulze und Castoro, Beitrag zur Kenntnis der in ungekeimten Pflanzensamen enthaltenen Stickstoffverbindungen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 (1904), 455 [141]
— und Winterstein, siehe 5
Skworzow, W., Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. XI. Mitteilung. Eine vergleichende Untersuchung der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Kalb- und Rindfleisches. Zeitschr. f. physiol. Chem. 68 (1910), 26 [182, 206].
van Slyke, siehe 1
Seemann, Über die Oxydation von Leim und Hühnereiweiß mit Calciumpermanganat. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 (1905), 228 [169].
— Beitrag zur Frage der Kreatininbildung. Zeitschr. f. Biol. 49 (1907), 333 [158].
Shaffer, Die Kreatinin- und Kreatinausscheidung bei Gesunden und Kranken. Americ. Journ. of Physiol. 23 (1908), 1—22 [157, 160]
Sharpe, Die Wirkung von Guanidin auf das Nervenmuskelsystem von zehnfüßigen Crustaceen. Journ. of Physiol. 51 (1917), 159—163 [171].
Shiga, Über einige Hefefermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 (1904), 502 [149].
Shorey, Die Isolierung von Kreatinin aus Böden. Journ. Americ. Chem. Soc. 34 (1912), 99—107 [163].
Smorodinzew, siehe 3.

Smorodinzew, J., Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln XV Mitteilung. Über das Vorkommen des Carnosins, Methylguanidins und Carnitins im Pferdefleisch Zeitschr f physiol Chem 87 (1913), 12 [166, 182, 234]

— Zur Methodik der Fleischextrakt-Untersuchung. Zeitschr f. physiol. Chem 92 (1914), 214 [166, 182, 206].

— Über das Vorkommen des Carnosins, Methylguanidins und Carnitins im Schaffleisch Zeitschr f physiol. Chem. 92 (1914), 221 [166, 182, 206, 234]

Sörensen, Über die Synthese des d l-Arginins (α-Amino-δ-guanido-n-valeriansäure). Ber d Deutsch chem Gesellsch 43 (1910), 643 bis 651 [148]

— siehe auch 5

Sjollema und Rinkes, siehe 5

Städler, Jahresber f d Fortschr. d. Chem 72 (1857), 256 [153]

Strecker, Jahresber uber die Fortschr d Chem 1868, 685 [163]

— Annalen 118 (1861), 159 [169]

Sullivan, Über das Vorkommen von Kreatinin in Böden. Journ Americ. Chem Soc 33 (1911), 2035—2042 [162]

Susuki und Mitarbeiter, siehe 5.

Tamura, siehe 5

Taylor, Kreatinin und Kreatinausscheidung bei Gesunden und Kranken. Biol. Journ. 5 (1911), 363—377 [157].

Theesen, Isokreatinin, eine neue stickstoffhaltige Verbindung im Fischfleisch Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 (1898), 1 [165]

Thomas, Über die Herkunft des Kreatins im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. 88 (1913), 465—477 [150].

— und Görne, Über die Herkunft des Kreatins im tierischen Organismus. II. Mitteilung Das Verhalten der ε-Guanido-, ε-Ureido, ε-Amino-α-capronsäure im Organismus des Kaninchens Zeitschr. f physiol. Chem 88 (1913), 465 [150]

Thompson, Die physiologische Wirkung der Peptone und verwandte Produkte. 7 Teil Der Stoffwechsel des Arginins. Journ of Physiol. 33 (1905), 106—124 [160].

— Wallace und Clottworth, Beobachtung über den Gebrauch der Folinschen Methode zur Bestimmung von Kreatin und Kreatinin. Biochem. Journ 7 (1913), 445—465 [178, 179]

Thompson, W. H., Die Bildung von Kreatin Wirkungen auf die Ausscheidung von Kreatin beim Vogel, hervorgerufen durch Paraformaldehyd und Hexamethylentetramin für sich und in Kombination mit Arginincarbonat und anderen Substanzen gegeben Biochem. Journ. 11 (1917), 307—318 [161]

— Der Stoffwechsel des Arginins IV. Mitteilung. Die Wirkungen auf die Ausscheidung von Gesamtkreatinin im Harn a) von Arginin in Verbindung mit Methyl- und Methylaminoverbindungen, b) von gewissen Substanzen, die erfahrungsgemäß im Tierkörper methyliert werden Journ. of Physiol 51 (1917), 347 [10, 161]

Toppelius, M. und Pommerehne, H., Über Kreatinine verschiedenen Ursprungs. Arch. f. Pharm. 234 (1896), 380 [164, 165]

Totani und Katsujama, Über das Vorkommen von Arginin in Stierhoden Zeitschr f physiol. Chem. 64 (1910), 345—347 [146]
Towles und Vögtlin, Kreatin und Kreatinin bei gefutterten und hungernden Hunden mit besonderer Berucksichtigung der Leberfunktion. Journ Biol Chem. 10 (1912), 479 [154, 158]
Tsuji, Die Kreatinausscheidung bei Glukosurie. Biochem. Journ. 9 (1915), 449—455 [157]
Ulpiani, C und Cingolani, M, Über die Gärung von Guanin Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 14, II (1905), 596 [169].
Underhill, Studien uber Kreatinstoffwechsel I Mitteilung Mogliche Beziehungen zwischen Acidose und Kreatinausscheidung. Journ. of Biol. Chem. 27 (1916), 127—139 [158]
— II. Mitteilung Der Einfluß von Alkalien auf die Kreatinausscheidung während des Hungerzustandes Journ of Biol Chem. 27 (1916), 141—146 [158]
— und Baumann, III Mitteilung Der Einfluß von Alkali auf die Kreatinausscheidung bei Phlorrhizinglykosurie Journ of Biol. Chem 27 (1916), 147—150 [158]
— — IV. Mitteilung Die Beziehung zwischen Kreatinausscheidung, Kohlenhydratstoffwechsel und Acidose Journ of Biol. Chem. 27 (1916), 151—160 [158]
Urano, Über die Bindungsweise des Kreatins im Muskel Beitr. z. chem. Physiol u Path 9 (1907), 104 [152]
Valenciennes und Frémy, Journ. de Pharm. et de Chim 28 (1855), 401 [151]
Voit, Über das Verhalten des Kreatins, Kreatinins und Harnstoffs im Tierkörper. Zeitschr f Biol. 4 (1868), 77 [155]
Volhard, Über die Synthese des Kreatins Sitzungsber kgl. bayr Akad. d. Wissensch 2 (1868), 472 [1 3]
Walpole, Die direkte Bestimmung von Kreatin im pathologischen Harn Journ of Physiol. 42 (1911), 301—308 [178]
Watanabe, C. K., Forschungen uber die durch Beibringung von Guanidinbasen herbeigefuhrten Stoffwechseländerungen. I. Einfluß von injiziertem Guanidinchlorhydrat auf den Blutzuckergehalt. Journ. Biol. Chem. 33 (1917) 253 [167]
— II. Der Einfluß des Guanidins auf die Ausscheidung von Ammoniak und Säuren im Harn Journ. Biol. Chem 34 (1918) 51 [167].
— III. Das Verhältnis zwischen den tetanischen Symptomen der Guanidinanwendung und den Verhaltnissen der Acidose. Journ. Biol. Chem. 34 (1918) 5 [167]
— IV. Der Einfluß der Darreichung von Calcium auf den Blutzuckergehalt bei Kaninchen mit Guanidinhypoglykämie. Journ. Biol. Chem. 34 (1918) 73 [167].
Weber, S, Physiologisches zur Kreatininfrage. Arch. f. exp Path. u. Pharm. 58 (1908), 93 [155]
Weichhardt und Schenk, Übermüdend wirkende Eiweißspaltprodukte und ihre Beeinflussung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 85 (1913), 381 [171].

Weiß, Über einige Salze des Arginins. Zeitschr. f. physiol. Chem. 72 (1911), 490—493 [176].
Weiß, F., siehe auch 5
Wheeler, H. L. und Jamieson, G S, Über einige Pikrolonate, Guanidinderivate Journ. of Biol. Chem. 4 (1908), 111—117 [169, 170, 181].
Winterstein, E, Über eine Methode zur Abscheidung der organischen Basen aus den Phosphorwolframniederschlägen und über das Verhalten des Cystins gegen Phosphorwolframsäure Zeitschr f. physiol Chem. 34 (1902), 153 [176].
— Über einige Bestandteile des Emmentaler Käses. Zeitschr. f. physiol. Chem. 41 (1904), 385 [168].
— und Thóny, siehe 5.
Winterstein und Wunsche, Über einige Bestandteile der Maiskeime, Zeitschr. f physiol. Chem. 95 (1915), 310 [168].
Wohlgemuth, Zur Kenntnis des Phosphorharns Zeitschr. f physiol Chem. 44 (1905), 74 [146].
Wolf, Ch. und Österberg, Eiweißstoffwechsel beim Hunde. II. Teil. Stickstoff und Schwefelstoffwechsel während des Hungers und bei Unterernährung mit Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten. Biochem. Zeitschr. f. 35 (1911), 329 [157].
— und Österberg, E, Eiweißstoffwechsel und Phlorrhicindiabetes Amer. Journ Physiol. 28 (1911), 21 [157]
Wörner, Beiträge zur Kenntnis des Kreatinins Zeitschr f physiol Chem. 27 (1899), 1 [164, 165].
Yoshimura, Über das Vorkommen einiger organischer Basen im Fleisch des Wildkaninchens. Biochem. Zeitschr. 37 (1911), 477—481 [153].
Zickgraf, Die Oxydation des Leims mit Permanganat. Zeitschr. f. physiol. Chem 41 (1904), 259—272 [169, 177]

7. Imidazolverbindungen.

Abderhalden, siehe 5
— und Einbeck, Studien über den Abbau des Histidins im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 62 (1909), 322—332 [185, 207, 208].
— — und Schmidt, Studien über den Abbau des Histidins im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol Chem. 68 (1910), 395—410 [204].
— und Weil, Spaltung des racemischen Histidins in seine optisch aktiven Komponenten. Zeitschr. f. physiol. Chem. 77 (1911), 435—453 [203].
Ackermann, Über den bakteriellen Abbau des Histidins. Zeitschr. f physiol. Chem. 65 (1910), 504 [187, 188, 189, 204].
Ackermann, D. und Kutscher, F, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Secalebase und des Imidazolyläthylamins. Zeitschr. f. Biol. 54 (1910), 387 [194]
Acroid und Hopkins, siehe 6.
Auvermann, H, Zur Kenntnis der Wirkungen des Imidazols Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 84 (1919) 155—75 [186, 204].

Bähr und Pick, Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge Arch f exp Path. u Pharm 74 (1913), 41 [194 260, 276]

Barger und Dakin, Mitteilungen uber einige Versuche mit Glyoxalinderivaten Biochem Journ 10 (1915), 376 [205].

— Dale, 4-β-Aminoathylglyoxalin (β-Imidazolylathylamin) und andere aktive Prinzipien des Mutterkorns. Journ Chem Soc 97 (1910), 2592 [186, 187]

— — Die physiologische Wirkung einer Sekale-Base und deren Identifizierung als Imidazolyläthylamin Zentralbl. f Physiol. 24 (1910), 885 [186, 187, 194]

Barger, D und Dale, H H., Ein drittes aktives Prinzip im Mutterkornextrakt Vorläufige Mitteilung. Proc. Chem Soc 26 (1910), 128 [186. 187]

— — β-Imidazolyläthylamin, ein blutdrucksenkender Bestandteil der Darmschleimhaut Journ of Physiol 41 (1911), 499 [186 187]

arger, D und Ewins, Die Konstitution von Ergothionein ein Betainabkommling des Histidins Journ. Chem Soc 99 (1911), 2336 [205],

Bauer, Über die Krystallformen des Histidinchlorhydrates Zeitschr. f physiol. Chem. 22 (1896), 285 [207]

Baumann, L. und Ingvaldsen, Th., Über Histidin und Carnosin. Die Synthese von Carnosin Journ. Biol. Chem. 35 (1918), 263—276 [206, 207]

Bebeschin, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Ochsennieren Zeitschr. f. physiol Chem 72 (1911), 380 [206, 218, 234 241]

Beresin, Über die Wirkung des Adrenalins und des Histamins auf das Herz und die Gefäße Russki Wratsch 1913, 1538 [195, 273]

— Über die Wirkung der Gifte auf die Lebergefäße Rußki Wratsch 1914. 805 [195 273]

Berthelot, A., Ptomaine und Kriegswunden C. r de l'Acad. 166 (1918), 187—189 [187]

— und Bertrand, D M, Untersuchungen uber die Darmflora Isolierung eines Mikroorganismus, der fähig ist, β-Imidazolyläthylamin auf Kosten von Histidin zu bilden C r. de l'Acad 154 (1912), 1643 [187, 188]

— — siehe 1

— — Beitrag zur Kenntnis der Giftigkeit des β-Imidazolyläthylamins C. r de l'Acad 155 (1912) 360 [187, 188]

— — Untersuchungen uber die Darmflora. Über die Moglichkeit einer Ptomainbildung in saurem Milieu. C r de l'Acad. 156 (1913), 1027 [187]

— — Untersuchungen über die Darmflora Über die pathogene Wirkung einer Bakteriensymbiose: Proteus vulgaris und Bacillus aminophylus intestinalis C r de l'Acad. 156 (1913), 1567 [187]

— — siehe auch 1 und 9

Blendermann, Zeitschr f physiol Chem 6, 251 [183].

Bousson und Kirschbaum, Studien über Anaphylaxie Zentralbl. f Bakt. 65 (1912). 507—514 [191]

Brigl, Über das Verhalten des Histidins gegen Pikrolonsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 64 (1910), 337 [208].
Cloetta, M. und Anderes, Besitzen die Lungen Vasomotoren? Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 76 (1914), 125 [194].
— und Anderes, E., Zur Kenntnis der Lungenvasomotoren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 77 (1914), 251 [194, 196].
Cohnheim, siehe 5.
Dakin, Oxydation von Aminosäuren zu Cyaniden. Biochem. Journ. 10 (1916), 319—323 [189].
Dakin, H. D., Das Schicksal von inaktivem Tyrosin im Tierkörper und einige Beobachtungen über den Nachweis von Tyrosin und seinen Derivaten im Harn. Die Synthese und wahrscheinliche Bildungsweise des Blendermannschen p-Oxybenzylhydantoins. Journ. of Biol. Chem. 8 (1910), 25 [184].
— und Wakemann, A. J., Der Abbau des Histidins. Journ. of Biol. Chem. 10 (1912), 499 [204].
Dale und Laidlow, Physiologische Wirkung von β-Imidazolyläthylaminchlorhydrat. Journ. of Physiol. 41 (1910), 319 [190, 191, 192].
— — Weitere Bemerkungen über die Wirkung von β-Imidazolyläthylamin. Journ. of Physiol. 43 (1912), 182 [173].
Dale, H. H. und Richards, A. N., siehe 3.
Debus, Annalen d. Chem. u. Pharm. 107 (1858), 204 [186].
Dietrich, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln. XVI. Mitteilung. Über die Isolierung des Carnosins durch Mercurisulfat. Zeitschr. f. physiol. Chem. 92 (1914), 212—213 [206].
Drummond, J. C., Die stickstoffhaltigen Extraktstoffe von Tumoren. Biochem. Journ. 11 (1917), 246 [201, 206].
— Eine vergleichende Untersuchung des Wachstums von Tumoren und von normalem Gewebe. Biochem. Journ. 11 (1917), 325 [201, 206].
Ehrlich, F., Über asymmetrische und symmetrische Einwirkung von Hefe auf Racemverbindungen natürlich vorkommender Aminosäuren. Biochem. Zeitschr. 8 (1906), 438 [203].
Ehrström, siehe 5.
Einis, Über die Wirkung des Pituitrins und β-Imidazolyläthylamins (Histamin) auf die Herzaktion. Inaug.-Diss. Berlin 1913 [193].
Engeland, siehe 6.
Ewins und Pyman, Versuche über die Bildung von 4(5)-β-Aminoäthylimidazol aus Histidin. Journ. of Chem. Soc. London 99 (1911), 339—344 [189, 203].
Fischer, E. und Skita, siehe 5.
Fränkel, Darstellung und Konstitution des Histidins. Monatsh. f. Chem. 24 (1903), 229 [202].
— und Rainer, Über das Vorkommen von cyclischen Aminosäuren im Secale cornutum. Biochem. Zeitschr. 74 (1916), 167 [201].
Friedmann und Gutmann, Über die N-Methylderivate des Phenylalanins und des Tyrosins. Biochem. Zeitschr. 27 (1910), 491 [209].
Fuhner, H., Das Pituitrin und seine wirksamen Bestandteile. Münch. med. Wochenschr. 59 (1912), 852 [196].

von Furth und Hryntschak, Über den Carnosingehalt der Säugetiermuskeln. Biochem. Zeitschr. 64 (1914), 172 [206]

Gabriel und Pinkus, Zur Kenntnis der Amidoketone. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 26 (1893), 2204 [186].

— und Posner, Zur Kenntnis der Amidoketone Ber. d. Deutsch chem. Gesellsch 27 (1894), 1039 [186].

Gortner und Wurtz, siehe 5

Guggenheim, M., Wirkung des β-Imidazolyläthylamins (Imido „Roche") am menschlichen Uterus. Therap Monatsh 8 (1914), 174 [195, 197].

— und Löffler, W., siehe 2.

— Proteinogene Amine. Peptamine. Glycyl-p-oxyphenyläthylamin, Alanyl-p-oxyphenyläthylamin, Glycyl-β-imidazolyläthylamin Biochem Zeitschr. 51 (1913), 369 [197].

Gulewitsch, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Muskels Über die Bildung des Histidins bei der Spaltung von Carnosin Zeitschr. f. physiol. Chem. 50 (1907), 535 [201, 206, 208]

— Zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Muskels Über die Identität des Ignotins mit dem Carnosin. Zeitschr. f physiol Chem 50 (1907), 204 [201].

— Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln Über die Konstitution des Carnosins. Zeitschr. f physiol Chem 73 (1911), 434—446 [201, 205, 206, 208]

— und Admirazibi, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Muskels. Zeitschr f. physiol. Chem. 30 (1900), 565—573 [201, 208]

Gundermann, Über die pharmakologische Wirkung einiger halogensubstituierter Imidazole. Arch f exp. Path. u. Pharm 65 (1919), 259—63 [198]

Hart, siehe 5.

Haslam, siehe 5

Hedin, siehe 5

Henze, Zur Chemie des Gorgonins und der Jodgorgosäure Zeitschr. f physiol. Chem 38 (1903), 60 [201].

Heß und Muller, Über Anämien Anämien durch enterogene Eiweißabbauprodukte. Wien klin. Wochenschr 31 (1918), 293 [187, 259].

— — siehe auch 1

Holmes, Die Adrenalinreaktion bei gastrischen Tabeskrisen und die Bedeutung von β-Imidazolyläthylamin in den Fäces. Offic. Bull. of the Chicago Med Soc. XV Vol, Nr. 7 (1915), 16 [187]

— Das proximale Colon und seine Beziehung zur Bildung toxischer Amine. The Lancet Clinic 5 (1916), 93 [187].

Hunter, Über Urocaninsäure. Journ of Biol Chem. 11 (1912), 536 [205].

Jaffé, M., Über einen neuen Bestandteil des Hundeharns. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 7 (1874), 1669 [205].

— Über Urocaninsäure. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 8 (1875), 811 [205].

Jäger, Ein neuer, für die Praxis brauchbarer Secaleersatz (Tenosin). Münch. med. Wochenschr. 31 (1913), 1714 [196].

Jansen, Extraktivstoffe aus den Schließmuskeln von Mytilus edulis. Zeitschr. f physiol. Chem. 85 (1913), 231—232 [201, 218].

Jnouje, Über den Nachweis des Histidins. Zeitschr. d. physiol. Chem. 83 (1912), 79 [209]
Johns und Jones, siehe 5
Jones, H, Genaues Verfahren uber die Darstellung von Histidin. Journ. Biol. Chem 33 (1918), 429—31 [184]
Kehrer, Untersuchungen über die Wehentätigkeit des menschlichen Uterus. Vortrag gehalten am 14. Kongreß d. Deutsch. Gesellsch. f. Gynäk. München, 7—10. Juli 1911 196]
Kleinschmidt, siehe 5.
Knoop, F, Abbau und Konstitution des Histidins. Beitr z chem Physiol. u Path. 10 (1907), 111—119 [202].
— und Windaus, A., Die Konstitution des Histidins Beitr. z chem Physiol. u Path. 7 (1905), 144—147 [204]
Koch, siehe 3
— Zentralbl f. d ges Med. 16 (1913), 564 [196]
Koch, F. C, Über die Gegenwart von Histidin in Thyreoglobulin vom Schwein. Journ of Biol. Chem 9 (1911), 121—122 [201]
Kocher, siehe 6
Koessler, J H, Forschungen über Pollen und Pollenkrankheit. I Die chemische Zusammensetzung des Ragweedpollens Journ. Biol Chem. 35 (1918), 4 5—24 [187, 200]
Kossel und Cameron, siehe 5.
— und Dakin, siehe 5
— und Edlbacher, Einige Bemerkungen über das Histidin. Zeitschr. f. physiol Chem. 93 (1915), 396—400 [203, 20].
— — siehe auch 6.
— und Kutscher, Über das Histidin. Zeitschr. f. physiol Chem. 28 (1899), 382 [202, 203, 207, 208, 209]
— — siehe auch 5.
— und Patten, siehe 5
Krosz, Über Erfahrungen mit Tenosin. Zentralbl. f. Gynäk 43 (1913), 1587 [19].
Kurajeff, siehe 6.
Kutscher, Über Antipepton. Zeitschr. f. physiol. Chem 28 (1899), 88 [201].
— Zur Kenntnis von Liebigs Fleischextrakt. Zentralbl. f. Physiol 19 (1905), 504 [54, 201, 234]
Kutscher, Fr., Über die Identität des Ignotins mit dem Carnosin Zeitschr f. physiol Chem. 50 (1907), 445—448 [201]
— Die physiologische Wirkung einer Secalebase und des Imidazolyläthylamins. Zentralbl f. Physiol. 24 (1910), 163 [18].
— Die basischen Extraktstoffe des Champignons (Agaricus campestris). Zentralbl. f. Physiol. 24 (1911), 775—76 [218, 220].
— siehe auch 5.
— und Lohmann, Die physiologische Wirkung von einigen aus Rindermuskeln gewonnenen organischen Basen. Arch. f d ges. Physiol. 114 (1906), 553 [207, 238].
— — siehe auch 5.

Lautenschlager, C. L., Über die titrimetrische Bestimmung des Histidins und anderer Imidazolderivate. Zeitschr. f. physiol. Chem. 102 (1918), 226—43 [200, 201, 210].

Lawrow, siehe 5.

Leschke, Über die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Fieber, sowie über die Wirkungen von Anaphylatoxien, Histamin, Organextrakten und Pepton auf die Temperatur. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1 (1913), 151 [192].

Levene und Alsberg, siehe 5.

Lippich, F., Über Uraminosäuren. II. Mitteilung. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 41 (1908), 2953 [183].

Mellanby und Twort, Über die Gegenwart von β-Imidazolyläthylamin in der Darmwand mit einer Methode zur Isolierung eines Bacillus aus dem Darmkanal der Histidin in diese Substanz verwandelt. Journ. of Physiol. 45 (1912), 53—60 [5, 187, 188, 189].

Morita, Pharmakologische Untersuchungen an den Portalgefäßen der Froschleber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 78 (1915), 232 [195].

Mutsch, Die Bildung von β-Imidazolyläthylamin im Ileum von gewissen konstipierten Personen mit einer Bemerkung über den Harn bei Konstipation. Quart. Journ. of med. 7 (1914), 427 [187].

O'Brien, zitiert nach Barger: Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethode VI [187].

Öhme, Über die Wirkungsweise des Histamins. Arch. d. exp. Path. u. Pharm. 72 (1913), 96 [191].

Omelianski und Sieber, siehe 5.

Osborne und van Slyke, siehe 5.

Pal, Über die Wirkung des Coffeins auf die Bronchien und die Atmung. Deutsche med. Wochenschr. 38 (1912), 1774 [194].

Pauly, Über die Konstitution des Histidins. Zeitschr. f. physiol. Chem. 42 (1904), 508 [203, 210].

— Über die Einwirkung von Diazoniumverbindungen auf Imidazol. Zeitschr. f. physiol. Chem. 44 (1905), 159—160 [203, 210].

— Über jodierte Abkömmlinge des Imidazols und des Histidins. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 43 (1910), 2243 [203].

— Zur Kenntnis der Diazoreaktion des Eiweißes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 94 (1915), 284 [203, 210].

Popielsky, Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. Zentralbl. f. Physiol. 24 (1910), 1102—1104 [192, 296].

— siehe auch 11.

Pyman, F. L., Eine neue Synthese von 4- (oder 5-)β-Aminoäthylglyoxalin, eines der aktiven Mutterkornprinzipien. Journ. Chem. Soc. London 99 (1911), 668 [189, 190].

— Die Synthese des Histidins. Journ. Chem. Soc. London 99 (1911), 1386 bis 1401 [202, 203].

— Aminoalkylglyoxaline. Journ. Chem. Soc. London 99 (1911), 2172 [197].

Schröder, siehe 5.

Schulze, siehe 5.

— und Winterstein, siehe 5.

Sieburg, Zur Kenntnis des Imidazolyläthylamins (Histamin) Deutsche med Wochenschr 40 (1914), 2038 [192, 193]
Siegfried, Über Urocaninsäure. Zeitschr f physiol Chem 24 (1898), 299 [205]
Sjöllema und Rinkes, siehe 5.
Skworzow, siehe 6
van Slyke, siehe 5
Smorodinzew, Über die Gewinnung des Carnosins bei der beim Sterilisieren des Fleisches mit Wasserdampf im Hönneck'schen Fleischdämpfer sich bildenden Brühe. Zeitschr f. physiol Chem 92 (1914), 228 bis 236 [206]
— siehe auch 3 und 6
Steudel, Das Verhalten der Hexonbasen zur Pikrolonsäure Zeitschr f physiol Chem 37 (1902), 219—220 [208].
Suzuki, Yoshimura und Irie, siehe 5
Tamura, siehe 5.
Taylor, Über das Vorkommen von Spaltprodukten der Eiweißkörper in der degenerierten Leber Zeitschr f. physiol. Chem 34 (1901), 580 [201]
— siehe auch 5
Totani, Über die Diazoreaktion des Hystidins und Tyrosins Biochem. Journ 9 (1915), 385—392 [209].
Trendelenburg, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Arch. f. exp Path u Therap. 69 (1912) [194]
Weber, Über experimentelles Asthma. Med Klin. 8 (1914), 112 [194].
— Neue Untersuchungen über experimentelles Asthma und die Innervation der Bronchialmuskeln Arch f. Anat u Phys., Physiol. Abt 1914 [194]
Weiß, siehe 5
— und Ssobolew, Über ein kolorimetrisches Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Histidins. Biochem. Zeitschr. 58 (1913), 119—129 [209].
Windaus und Knoop, Überführung von Traubenzucker in Methylimidazol. Ber d. Deutsch. chem Gesellsch 38 (1905), 1166—1170 [185 202].
— und Opitz, Synthese einiger Imidazolderivate. Ber. d Deutsch chem. Gesellsch 44 (1911), 1721—1725 [197].
— und Vogt, siehe 4.
Winterstein und Thöring, siehe 5.
Wohl und Markwald, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch 22 (1889), 572 [186, 190]
Yoshimura, siehe 5.
Zimmermann, Über Tonosin (ein neues Secaleersatzpräparat) Münch med. Wochenschr. 48 (1913), 2675 [196].

8. Die Betaine.

Abderhalden, E., Brahm, C. und Schittenhelm, A., Vergleichende Studien über den Stoffwechsel verschiedener Tierarten. I. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 59 (1909), 32—34 [230].

Abderhalden und Fodor, Versuche über die bei der Fäulnis von l-Asparaginsäure entstehenden Abbaustufen. Eine neue Methode zum Nachweis von β-Alanin. Zeitschr. f. physiol. Chem 85 (1913), 112 [234, 242]

— Fromme und Hirsch, Die Bildung von γ-Aminobuttersäure und d-Glutaminsäure unter dem Einfluß von Mikroorganismen. Zeitschr. f. physiol Chem. 85 (1913), 131 [233]

— und Kautzsch, K., Beitrag zur Kenntnis methylierter Polypeptide. Zeitschr f physiol. Chem 72 (1911), 44 [216, 242].

— — Weitere Beiträge zur Kenntnis von methylierten Polypeptiden, Betain, des Diglycylglycins Zeitschr f. physiol. Chem. 75 (1911), 19 [216, 242].

— — Fäulnisversuche mit der Glutaminsäure und Studien uber die γ-Aminobuttersäure Zeitschr f physiol Chem 81 (1912), 294—314 [216, 233, 237, 242]

Achelis und Kutscher, Der Nachweis organischer Basen im Pferdeharn. Zeitschr f physiol. Chem. 82 (1907), 91—94 [231].

Ackermann, Über ein neues auf bakteriellem Wege gewinnbares Aporrhegma. Zeitschr. f. physiol Chem. 69 (1900), 273—281 [233, 235].

Ackermann, D , Über das β-Alanin als bakterielles Aporrhegma. Zeitschr. f Biol. 56 (1911), 87 [234]

— Über einen neuen basischen Bestandteil der Muskulatur des Hundes und seine Beziehung zum Hexamethylornithin. Zeitschr. f. physiol. Chem. 59 (1913), 433—440 [214, 222].

— Über das Vorkommen von Trigonellin und Nicotinursäure im Harn nach Verfütterung von Nicotinsäure. Zeitschr. f. Biol. 59 (1913), 17—22 [229]

— Weitere Beiträge zur Kenntnis des Myokynins. Zeitschr. f. physiol. Chem 61 (1913), 373—378 [222].

— siehe auch 2 und 5

— und Kutscher, siehe 5.

— und Schutze, siehe 2

Agfa = Aktien - Gesellschaft für Anilinfabrikation. D. R. Pat. Kl. 12q, Nr 269, 338, D. R P. Kl. 12q, 281, 056 (Zus Pat. zu Nr. 276, 489); Kl. 12q, 269, 701; Kl 12q, 269, 451 [219].

Andrlick, K , Gewinnung von Betain aus den Abfallaugen von der Melasseentzuckerung mittels Strontian. Zeitschr. f. Zuckerindustrie, Böhmen 28 (1903—1904), 404—406 [218].

— Velich, A. und Stanek, Vl , Über Betain in physiologisch-chemischer Beziehung Zeitschr f. Zuckerindustrie, Böhmen 27 (1902), 161 bis 180 [219]

Barger und Ewins, Die Identität des Trimethylhistidins (Histidin-Betain) aus verschiedenen Quellen. Biochem. Journ 7 (1913), 204—206 [221].

— — siehe 7.

Bebeschin, siehe 7

Bertrand und Weisweiller, Über die Zusammensetzung des Kaffeeextraktes; Gegenwart von Pyridin. C. r. de l'Acad. 157 (1913), 212—213 [230]

Brieger, siehe 1
Bocklisch, siehe 1 bei Brieger
Borchardt, L., Fäulnisversuche mit Glutamin- und Asparaginsäure Zeitschr. f physiol. Chem 59 (1909), 96—100 [233, 234].
Cohn, Über das Verhalten einiger Pyridin- und Naphthalinderivate im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr f. physiol Chem 18 (1894), 112 [230, 231]
Deleano und Trier, Über das Vorkommen von Betain in grünen Tabakblättern. Zeitschr f physiol. Chem. 79 (1912), 243 [217].
Demjanowski, siehe 6
Dombrowski, S., Über den Mannit, die Nitrate und die Alkaloide des normalen Harns Compt rend. 135 (1902), 244—246 [123, 236].
Drummond und Funck, Die chemische Untersuchung des Phosphorwolframsäureniederschlages von Reisschalen. Biochem Journ. 8 (1914), 598—615 [217].
Ehrlich, F., siehe 2.
— und Lange, siehe 2
Engeland, R., Über das Verhalten des Carnitins im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr f. Unters. Nahrungs u Genußmittel 16 (1908), 64 [234, 236]
— Die Konstitution des Stachydrins Arch d Pharm 247 (1909), 463 [224].
— Zur Kenntnis der Bestandteile des Fleischextraktes. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 42 (1909), 2457 [234, 236].
— Über Hydrolyse von Casein und den Nachweis der dabei entstandenen Monoaminosäuren. Ber. d Deutsch chem Gesellsch. 42 (1909), 2962 [224]
— Bemerkungen zu den Arbeiten von E. Schulze und G Trier: Über die in den Pflanzen vorkommenden Betaine und über das Stachydrin. Zeitschr. f physiol. Chem. 67 (1910), 463 [224].
— siehe auch 6
— und Kutscher, Über ein methyliertes Aporrhegma des Tierkörpers. Zeitschr. f. physiol Chem 69 (1910), 282—285 [234, 317]
— — Versuche zur Synthese des Herzynins. Zentralbl f. Physiol 26 (1912), 569—570 [220, 221].
— — Die Methylierung von Histidin, Arginin und Lysin Zeitschr. f. Biol. 59 (1913), 415 [220, 221].
Fischer, E., Über eine neue Aminosäure aus Leim. Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch. 35 (1902), 2660 [224].
— und Goddertz, Synthese der γ-Amino-α-oxybuttersäure und ihre Trimethylderivate. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 43 (1910), 3272—3280 [236].
Freudenberg, Über das Guvacin. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 51 (1918), 976 [229].
Funk, Studien über Beri-Beri. VII. Chemie der Vitaminfraktion aus Hefe- und Reisschalen. Journ. of Physiol. 46 (1913), 173—179 [217].
Gabriel, Synthese der Homopiperidonsäure und der Piperidinsäure. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 23 (1890), 1771 [237].
Gabriel, S. und Maas, Th., Über ε-Amidocapronsäure. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 32 (1899), 1299 [237].

Gabriel S u d Maas Th, Zur Kenntnis der ε-Aminoketone. Ber. d. Deutsch chem Gesellsch. 42 (1909) 1249—1259 [237]
Greshoff, M, Mededeelingen uit's Lands Plantentuin XXV. Batavia-Haag (1898) [222]
Gulewitsch und Krimberg. Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln II Mitteilung Über das Carnitin. Zeitschr f physiol Chem 45 (1905), 326—330 [17. 234. 239]
Henze, Über das Vorkommen des Betains bei Cephalopoden Zeitschr. f physiol Chem. 70 (1911), 253—255 [218]
Heß, K und Leibbrandt, F, Synthese von N-Methyltetrahydropyridincarbonsäuren 1 Eine neue Bildungsweise des Arecaidins und des Arecolins Zur Aufklärung der Konstitutionen des Guvacins und des Arecains. Ber d Deutsch chem Gesellsch 51 (1918), 806—820 [229]
His, Über das Stoffwechselprodukt des Pyridins. Arch f. exp. Path. u. Pharm 22 (1887), 253—260 [230. 231]
Hoshiai, Über das Verhalten des Pyridins im Organismus des Huhns. Zeitschr f. physiol Chem 62 (1909), 118—119 [230]
Husemann u Marmé, Über Lycin Liebigs Annalen III. Suppl-Band 2 (1864), 45—49 [216]
Jahns, E, Vorkommen von Stachydrin in den Blättern von Citrus vulgaris Ber. d Deutsch chem Gesellsch 29 (1896), 2065—2068 [223]
— Über die Anwendung des Kalium-Wismutjodids zur Darstellung organischen Basen. Arch. f Pharm 235 (1897), 153 [218].
— siehe auch 3.
Jansen, siehe 7.
Kohlrausch, siehe 2.
Kraft, siehe 3
Krimberg, Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln Über das Vorkommen des Carnosins Carnitins und Methylguanidins im Fleisch. Zeitschr f. physiol Chem 48 (1906), 412 [166, 234]
— Zur Kenntnis der Extraktivstoffe der Muskeln Zur Frage uber die Konstitution des Carnitins Zeitschr f physiol Chem 49 (1906), 89—95 [234]
— Über neue Verbindungen des Carnitins Zeitschr. f physiol. Chem. 50 (1907) 361—373 [239]
— Zur Frage über die Konstitution des Carnitins Zeitschr. f physiol. Chem. 53 (1907) 515—525 [235]
— Über die Identität des Novains mit dem Carnitin. Zeitschr. f physiol. Chem 55 (1908) 466—480 [234]
— Über die Beziehungen des Oblitins zum Carnitin. Zeitschr. f. physiol. Chem 56 (1908) 417—424 [234]
— Bemerkungen zum Aufsatz des Herrn E Engeland: Über Bestandteile des Fleischextraktes Ber d Deutsch. chem Gesellsch. 42 (1909), 3378—3380 [234]
Kung, Die Synthese des Betonicins und Turicins Zeitschr f. physiol. Chem 85 (1913), 218—224 [218, 224, 226].

Kung, siehe auch 5.
— und Trier, Über Betonicin und Turicin Zeitschr f physiol Chem. 8 (1913) 209—216 [226]
Kutscher, Notiz zur Kenntnis des Novains Zeitschr f. physiol Chem 49 (1907), 484 [234]
— Die Spaltung des Oblitins durch Bakterien Zeitschr. f. physiol. Chem. 48 (1906), 331—333 [234, 236].
— Zweite Notiz zur Kenntnis des Novains. Zeitschr. f. physiol Chem. 50 (1907), 250 [234]
— siehe auch 4, 6 und 7.
— und Lohmann, Das Vorkommen von Pyridinmethylchlorid im menschlichen Harn und seine Beziehungen zu den Genußmitteln, Tabak und Kaffee Zeitschr f. Unters Nahrungs- u Genußmittel 13 (1907), 177 [230, 231]
— — siehe auch 6 und 7.
Löffler und Freytag, siehe 2.
Neuberg, siehe 2.
Neuberg, C und Cappezuoli, C, Biochemische Umwandlung von Asparagin und Asparaginsäure in Propionsäure und Bernsteinsäure Biochem Zeitschr 18 (1909) 424 [234]
Orlow, Chem. Zentralbl 1898, I, S. 37, zit. nach Beilstein I, Ergänzungsband S. 656 [218].
Pictet und Court, siehe 5.
Planta, A. von und Schulze, E, Über Stachydrin. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 26 (1893), 939—946 [223].
— — Über die organischen Basen der Wurzelknollen von Stachys tuberifera. Arch. d. Pharm. 231 (1893), 305—313 [223].
Polstorff, Über das Vorkommen von Betain und von Cholin in Coffein und Theobromin enthaltenden Drogen. Festschr. Otto Wallach 569—578 (1909) [218].
Reuter, siehe 3.
Rieländer, siehe 5,
Rießer, siehe 3
Ritthausen und Weger, Über Betain der Preßrückstände der Baumwollsamen. Journ. f prakt. Chem. 30 (1884), 32—37 [217].
Rollo, Nachteilige Wirkung der Rübenfütterung auf die Milch. Zeitschr. f. Unters Nahrungs- u. Genußmittel 30 (1915), 361 [220].
Romburgh van und Barger, Darstellung des Betains des Tryptophans und seine Identität mit dem Alkaloid Hypaphorin Journ. Chem. Soc London 99 (1912), 2068—2071 [222]
— Hypaphorin und seine Beziehung zu Tryptophan. Koninkl Akad. van Wetensch, Amsterdam, Wisk en Natk Afd. 19 (1911), 1250 [220].
Sabathier und Mailhe, siehe 1.
Salkowski, H., Über Aminovaleriansäure Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 31 (1898), 776 [235].
Salkowski, E. und H., Über basische Fäulnisprodukte. Ber d. Deutsch chem. Gesellsch. 16 (1883), 1191 [235].
— — Über [illegible]säure. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 31 (1898), 776 [235].

ıtesson-Koraen, siehe 2
eıbler, Über em ım Rübensaft vorkommendes Alkaloid. Jahresber. Untersuch Fortschr Zuckerfabr. 6 (1866), 172 [216].
ulze, Untersuchungen uber die zur Klasse der stickstoffhaltıgen organıschen Basen gehörenden Bestandteıle eınıger landwırtschaftlich benutzter Samen, Ölkuchen und Wurzelknollen, sowie eınıger Keimpflanzen Landwirtschaftl Vers-Statıon 46 (1846), 23—77 [229].
Über Betaın ın den Knollen des Topınambours. Zeıtschr. f physiol. Chem. 65 (1910), 293 [140, 217].
siehe auch 3 und 6
und Frankfurt, siehe 3.
und Trıer, G, Über die ın den Pflanzen vorkommenden Betaine. Zeitschr. f physiol. Chem 67 (1910), 46—58 [218].
ıulze, E. und Trıer, G., Über das Stachydrın. Zeitschr. f. physiol Chem 59 (1909) [223, 224, 229].
— Über die Konstitution des Stachydrıns Ber d Deutsch chem Gesellsch. 42 (1909), 4654 [224].
— Über das Stachydrın und uber eınıge neben ıhm ın den Stachysknollen und ın den Orangeblättern enthaltenen Basen Zeitschr. f. physiol. Chem 67 (1910), 59—96 [223, 224, 229]
— Untersuchungen über die ın den Pflanzen vorkommenden Betaıne. II Mitteılung. Zeitschr f. physiol. Chem 76 (1912), 258 [217, 218, 229]
— Untersuchungen uber die ın den Pflanzen vorkommenden Betaıne. III. Mitteilung Zeitschr. f physiol. Chem 79 (1912), 235 [214, 217, 229]
und Trıer, siehe auch 3.
und Pfennıger, W, siehe 3.
ıorodınzew, siehe 3 und 6
ınek, V., Über die Lokalisation von Betaın ın Pflanzen Zeitschr. f physiol. Chem. 72 (1911), 402 [214, 217].
Über die Darstellung großer Betaınperjodidkrystalle. Zeitschr f Zuckerındustrie, Böhmen 36 (1912), 577 [239]
siehe auch 3
und Domın, K, Über das Vorkommen von Betaın ın den Chenopodıaceen Zeitschr f Zuckerındustrie, Böhmen 34 (1912), 297 [217]
und Mıskovsky, Kann Betaın als Stickstoffnährsubstanz der Hefe betrachtet werden? Zeitschr f ges. Brauwesen 30 (1907), 566 [214].
ɜenbock, Isolierung und Identıfizierung von Stachydrın aus Alfalfaheu. Journ. of Biol. Chem. 35 (1918), 1—13 [223]
wa, siehe 2.
zuki, Yoshımura, Jamakowa und Irıe, siehe 5
keda, K, Untersuchungen uber eınıge nach Phosphorvergiftung ım Harn auftretende Basen Pflügers Arch 133 (1910), 365—396 [234, 236, 238, 241, 242].
nret, Über eıne neue Base aus Mutterkorn, das Ergothionein. Journ Pharm. et Chim. 30 (6) (1909), 145—153 [221]
nret, G., Über eın aus der Galega officınalis extrahiertes Alkaloıd. C. r de l'Acad. 158, (1914), 1182—1184 [225, 226, 227].

Tanret, G., Über die Konstitution des Galegins. C r. de l'Acad. 158, (1914), 1426—1429 [225, 226, 227]
— Über das Galegin, ein aus der Galega officinalis extrahiertes Alkaloid. Bull. Soc. Chim de France 15 (1914), 613—615 [225, 226, 227].
— Über einige physiologische Eigenschaften des Galeginsulfats. C. r. de l'Acad. 159 (1914), 108—111 [225, 226, 227].
Thoms, Über das Vorkommen von Cholin und Trigonellin Strophanthussamen und uber die Darstellung von Strophanthin. Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch 31 (1898), 371—377 [229]
— Cholin und Trigonellin in den Samen von Strophanthus Kombé Ber. d. Deutsch chem. Gesellsch 31 (1898), 404 [229].
Totani, siehe 3.
— und Hashiai, Über das Methylpyridinammoniumpikrat. Zeitschr. f. physiol Chem. 68 (1910), 85 [230]
Trier, Über die Umwandlung des Stachydrins in den isomeren Hygrinsäuremethylester. Zeitschr. f. physiol. Chem. 67 (1910), 324—331 [224, 225, 227, 241].
— Weitere Beiträge zur Kenntnis einfacher Pflanzenbasen. Zeitschr. physiol Chem. 85 (1913), 372 [217, 239].
— siehe auch 3.
Tunnicliffe, F. W. und Rosenheim, O , Die physiologische Wirkung einiger reduzierter Pyrrolderivate (Pyrrolin, N-Methylpyrrolidin) Zentralbl. f. Physiol 16 (1902), 93 [227].
Velich, A., Bemerkungen zum Studium des Betains. Zeitschr. f. Zuckerindustrie Böhmen 29 (1904), 14—25 [220].
— und Stanek, Vl , Über das Betain in physiologisch-chemischer Beziehung. Zeitschr. f Zuckerindustrie Böhmen 29 (1904), 205—219 [220].
Völtz, W., Untersuchungen uber die Verwertung des Betains durch den Wiederkäuer. (Schaf) Pflugers Arch. 116 (1907), 307—333 [219].
Wallach, Umwandlung cyklischer Ketone in Alkamine und in sauerstofffreie Basen stickstoffhaltiger Ringsysteme. Liebigs Annalen d. Chem. 312 (1902), 181 [238].
Waller, A. und Plimmer, R. H. A., Die physiologische Wirkung von Betain. Proc. Roy. Soc 72 (1903), 345—352 [220].
— und Sowton, S. C M , Einwirkung von Cholin, Neurin, Muscarin und Betain auf den isolierten Nerv und das abgetrennte Herz. Proc. Royal Soc London 72 (1903), 320—345 [220].
Weiß, Über Cholin und verwandte Verbindungen. Zeitschr. f. Naturwissenschaft 60 (1887), 221 [237].
Willstätter, Die Betaine Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch. 35 (1902), 584—620 [236, 241, 242]
— und Kahn, Über δ-Trimethylvalerobetain Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 37 (1904), 1853 [235]
Wilson, W., Die vergleichende Chemie des Muskels. Betain in Kammmuscheln, Strandmondschnecke und Neunauge; Kreatin im Neunauge. Journ. of Biol. Chem. 18 (1914), 17 [218]
Winterstein, E. und Reuter, C., Über das Vorkommen von Histidinbetain im Steinpilz. Zeitschr. f. physiol. Chem. 86 (1913), 234—237 [221].

Winterstein und **Weinhagen**, Beiträge zur Kenntnis der Nicotinsäurederivate Zeitschr f physiol Chem **100** (1916), 170—184 [229]

— — Beiträge zur Kenntnis der Arekaalkaloide Über Guvacin und Isoguvacin. Arch. d Pharm. **257** (1919), 1 [225, 228, 229]

Yoshimura, K, siehe 3

— und **Kanai**, siehe 3

— und **Trier, G**, siehe 3

9. Die Phenylalkylamine.

Abderhalden, E und **Bergell**, Zur Kenntnis des Epinephrins (Adrenalins) Ber d Deutsch chem Gesellsch **37** (1904), 2022 [262]

— und **Guggenheim, M**, Weitere Versuche uber die Wirkung der Tyrosinase aus Russula delica auf tyrosinhaltige Polypeptide und auf Suprarenin Zeitschr f physiol Chem **57** (1908), 329—330 [270, 287]

— und **Kautsch**, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l- und d-Suprarenin I Mitteilung Zeitschr f physiol Chem **61** (1909), 119—123 [281, 288]

— und **Muller**, Über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenoser Einfuhrung von l-, d- und d-l-Suprarenin Zeitschr f physiol Chem **58** (1908), 184—189 [281]

— und **Slavu**, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von d- und l-Suprarenin. III Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **59** (1908), 129—137 [272, 281].

— und **Thieß**, Über das physiologische Verhalten von l-, d- und d-l-Suprarenin Zeitschr f. physiol. Chem **59** (1909), 22—28 [281, 288]

Abel, J J., Über die blutdruckerregenden Bestandteile der Nebennieren, das Epinephrin Zeitschr f physiol. Chem. **28** (1899), 318 [262, 267].

— Weitere Mitteilungen über das Epinephrin Ber d. Deutsch. chem Gesellsch **36** (1903), 1839 [262, 267]

— Darstellung und Eigenschaften eines Abbauproduktes des Epinephrins. Ber d Deutsch chem Gesellsch. **37** (1904), 368—381 [262, 267].

— und **Macht, D J**, Das Gift der tropischen Kröte, Bufo Agua. Journ Amer Med Assoc **56** (1911), 1531—1536 [266]

Abelous, J E, **Soulié, A.** und **Toujan, G**, Kolorimetrische Bestimmung des Adrenalins durch Jod Compt rend Soc. Biol **57** (1905), 301—302 [287]

— — — Über die Identität von Rinden und Markextrakten der Nebenniere Comp rend Soc Biol. **57** (1905), 520—521 [264]

— — — Über die Bildung des Adrenalins durch die Nebenniere. Comp. rend Soc Biol **57** (1905), 533 [263]

— — — Über den Ursprung des Adrenalins. Compt rend Soc. Biol. **57** (1905), 574 [263, 264]

Abramow und **Mischennikow**, Über die Entgiftung bakterieller Toxine durch Adrenalin. Zeitschr f. Immunitätsforschung und exp. Therap. **20** (1913), 235 [270].

Aldrich, Eine vorläufige Übersicht über das aktive Prinzip der Nebennieren Americ Journ of Physiol **5** (1901), 457 [267].

Bähr und **Pick**, siehe 7.

Bain, siehe 2.

Bainbridge, F. A. und Trevan, J. W., Einige Wirkungen des Adrenalins auf die Leber. Journ. of Physiol. 51 (1917), 460 [273]

Balint und Molnar, Experimentelle Untersuchungen über gegenseitige Wechselwirkung innerer Sekretionsprodukte. Berl. klin. Wochenschr. 7 (1911) [271]

Barcroft und Piper, Der Gasaustausch der Submaxillardrüse, mit besonderem Hinblick auf die Wirkung von Adrenalin und die zeitliche Beziehung des Reizes zum Verbrennungsprozeß. Journ. of Physiol. 44 (1912), 359—373 [280].

Barbour, Die Struktur verschiedener Abschnitte des Arteriensystems in Beziehung auf ihr Verhalten zum Adrenalin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 68 (1912), 41—58 [273].

— und Frankel, Die Wirkung von Phenyläthylamin auf das Herz. Journ. Pharm. Therap. 7 (1915), 511—527 [251]

Barger, Isolierung und Synthese des p-Oxyphenyläthylamins eines in Wasser löslichen aktiven Prinzips des Mutterkorns. Journ. Chem. Soc. London 95 (1909), 1123—1128 [254, 256, 286].

— Synthese des Hordenins, des Alkaloids der Gerste. Journ. Chem. Soc. London 95 (1909), 2193—2197 [256]

— und Dale, siehe 2.

— und Ewins, Einige Phenolderivate des β-Phenyläthylamins. Journ. Soc. London 97 (1910), 2253—2261 [256]

— und Walpole, Weitere Synthesen des p-Oxyphenyläthylamins. Journ. Chem. Soc. London 95 (1909), 1720—1724 [253, 256, 285].

— — siehe auch 2

— und Jowett, H. A. D., Die Synthese von dem Adrenalin verwandten Substanzen. Journ. Chem. Soc. 87 (1905), 967—974 [268].

Bayer, G., Methoden zur Verschärfung von Adrenalin und Brenzkatechinreaktionen. Biochem. Zeitschr. 20 (1909), 178 [287].

Bayer, F. & Co., Farbenfabriken, Elberfeld, Verfahren zur Darstellung von Oxyphenyläthylaminen und Derivaten. D.R.P. Kl. 12q Nr. 230043 (1911), [256]

— — Verfahren zur Darstellung von Oxyphenyläthyldialkylaminen. D.R.P. Kl. 12q, Nr. 233069 (1911), [256].

Beresin, siehe 7.

Bernstein, S., Blutzuckergehalt bei Addisonscher Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. 40 (1911) [278].

— und Falta, Über die Einwirkung von Adrenalin, Pituitrinum infundibulare und Glandulare auf den respiratorischen Stoffwechsel. Zentralbl. f. d. ges. innere Med. u. ihre Grenzgebiete 8 (1912), 569 [279]

Berthelot, Untersuchungen über die Eingeweideflora und Isolierung von Bakterien, die speziell die letzten Verdauungsprodukte der Proteine angreifen. C. r. de l'Acad. 153 (1911), 306—309 [255, 259].

— und Bertrand, siehe 1 und 7.

Bertram und Walbaum, Über das Resedawurzelöl. Journ. f. prakt. Chem. 50 (1894), 555—565 [247, 248, 284].

Bertrand, Über die chemische Zusammensetzung und die Formel des Adrenalins Annal de l'Inst. Pasteur 18 (1904), 672—677 [265, 267]
Bierry und Fandard, Adrenalin und Glukämie. C. r. de l'Acad. 156 (1913), 480—482 [278]
Blau, H, Ein Beitrag zur Kenntnis des Surinamins. Zeitschr f. physiol. Chem 58 (1908), 153—155 [255]
Bloch, B, Chemische Untersuchungen uber das spezifische pigmentbildende Ferment der Haut, die Dopaoxydase Zeitschr. f. physiol. Chem. 98 (1916), 226 [288]
— Das Problem der Pigmentbildung in der Haut Arch f Dermatologie u. Syphilis 124 (1917), 129 [263]
— Zur Pathogenese der Vitiligo. Arch. f Dermatologie u Syphilis 124 (1917), 209 [263]
— und Löffler, W., Untersuchungen über die Bronzefärbung der Haut bei der Addisonschen Krankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 120 (1917), 262 [264].
— und Ryhiner, Histochemische Studien im überlebenden Gewebe über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. Zeitschr f d ges exp. Med. 5 (1917), 179 [264].
Blum, F., Über Nebennierendiabetes Deutsch Arch f klin Med. 71 (1901), 146 [277].
Blum und Marx, Zur Physiologie der Schilddruse und der Epithelkörperchen I. Mitteilung. Pflugers Arch. 159 (1914), 393—413 [279].
Börner, Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den Kaninchenblutdruck durch Hypophysenextrakte. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 79 (1915), 218—249 [279].
Böttcher, K., Eine neue Synthese des Suprarenins und verwandter Verbindungen Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 42 (1909), 253—266 [268].
de Bonis und Susanna, Über die Wirkung des Hypophysenextraktes auf isolierte Blutgefaße. Zentralbl. f. Physiol. 23 (1909), 169—175 [273].
Brieger, siehe 1.
Bry, Über die respirationserregende Wirkung von Phenyläthylaminderivaten. Zeitschr f. exp. Path. u. Therap. 16 (1914), 186 [261].
Camus, Die Wirkung des Hordeninsulfats auf den Kreislauf. Compt. rend de l'Acad. 142 (1906), 237 [261].
— Wirkungen des Hordeninsulfats auf die löslichen Fermente und auf die Bakterien. C r. de l'Acad. 142 (1906), 350 [258].
— Das Hordenin in der Behandlung adynamischer Affektionen. Soc. Biol. 78 (1915), 577—579 [261]
— und Porak, Nebenniereninsuffizienz und Empfindlichkeit gegen Gifte. Wirkung eines Gemisches von Adrenalin und Strychnin Gaz. d. Hopitaux 72 (1913), 1180 [271].
Cannon, W B, Aub, J. C und Binger, C. A L., Eine Notiz über die Wirkung einer Nicotininjektion auf die Adrenalinsekretion. Journ. Pharm. Exp. Therap. 8 (1912), 379 [278].

Cannon, W B und Gray, H., Faktoren, welche die Koagulation Blutes beeinflussen. II. Mitteilung Die Beschleunigung oder V zögerung der Koagulation durch Adrenalininjektion. Americ Jou Physiol 34 (1914), 232—242 [270].

— und Nice, Wirkung der Adrenalinsekretion auf die Muskelermüdu Americ. Journ. of Physiol 32 (1913), 44—60 [277].

— und de la Paz, Emotionelle Reizung der Adrenalinsekretion Ame Journ. Physiol 28 (1911), 64 [278]

— Shohl, A. F. und Wright, W S, Emotionelle Glucosurie. Ame Journ. Physiol. 29 (1911), 280 [278].

Clark, Die klinische Anwendung von Ergotamin (Tyramin) Bioch Journ. 5 (1910), 236—242 [260]

Cloetta und Waser, Über die Beziehungen zwischen Konstitution u Wirkung beim alicyclischen Tetrahydro-β-naphthylamin und sei Derivaten. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 73 (1913), 398—436 [253]

— — Über das Adrenalinfieber, zur Kenntnis des Fieberanstiegs. A f exp Path. u Pharm. 79 (1916), 30—41 [253, 277].

Comessatti, G, Über den Wert der Froschbulbusreaktion und ei Eigenschaften des Adrenalins Arch f. exp. Path. u Pharm. 60 (19 233—242 [288].

— Pankreasextrakt und Adrenalin. Arch f. exp. Path. u. Pharm. 60 (19 243 [269].

— Systematische Dosierung des Nebennierenadrenalins in der Patholo Arch. f. exp. Path. 62 (1910), 190—200 [265, 287].

Cow, Einige Reaktionen uberlebender Arterien. Journ. of Physiol 42 (19 125—143 [259, 273].

Crawford, A. C, Die Druckwirkung einer amerikanischen Mistel Jou Americ. Med. Assoc 57 (1911), 865 [246, 254]

— und Watanabe, W K., p-Oxyphenyläthylamin, eine den Blutdr steigernde Verbindung in einer amerikanischen Mistel. Journ. Biol. Chem. 19 (1914), 303 [254].

— — Das Auftreten von p-Oxyphenyläthylamin in verschiedenen Mist Journ. of Biol. Chem. 24 (1916), 169—172 [254]

Cushny, Über die Bewegung des Uterus. Journ of Physiol 35 (19 13 [275, 276].

— Die Wirkung von synthetischem Suprarenin Pharmac. Journ 4 (19 56—57 [272, 281].

— Weitere Notizen über die Adrenalinisomeren. Journ. of Physiol. (1908), 259—262 [272, 281].

Cybulsky, Weitere Untersuchungen über die Funktion der Nebennie Bull. intern de l'Acad. des Sciences de Cracovie; Classe d. sc. m et nat. (1895) [269].

Dakin, Die Synthese einer dem Adrenalin verwandten Substanz. P Royal Soc. London 76 (1905), Serie B. 491—497 [268].

Dale, H. H., Über einige physiologische Wirkungen des Mutterkorns. Jo of Physiol. 34 (1906), 163—206 [273, 275, 276, 288].

— Die Wirkung von Hypophysenextrakten. Biochem Journ 7 (19 427—446 [273].

Dale und Dixon, siehe 2
Decker, Verfahren zur Darstellung von Dihydroisochinolinderivaten Zus Pat zu Nr 234 850 vom 11 5 1910, Kl. 12 o Nr. 245 095 vom 30 7 (26 3 1912) [245]
Donath, Über den Einfluß der Nebennierenextirpation und des d-Suprarenins auf die Blutzirkulation bei Katzen. Arch. f exp Path u Pharm 60 (1909), 408 [271].
Douetteau, Über die Dioxy-2 3- und 3 4-Benzylamine Bull Soc Chim de France (4) 9 (1911), 932—938 [268]
Dresel und Piper, Zur Frage des experimentellen Diabetes Beeinflussung der Zuckermobilisation durch Adrenalin und Pankreasextrakt in der künstlich durchbluteten Leber Zeitschr f. exp Path u Therap. 16 (1914), 327—335 [279].
Edmunds, Weitere Studien über die Beziehungen der Nebennieren zur Pankreastätigkeit Journ of Pharmacol. and exp. Therap. 2 (1911), 559 [275].
Ehrlich, F., Über die Vergärung des Tyrosins zu p-Oxyphenyläthylalkohol (Tyrosol) Ber d Deutsch. chem Gesellsch 44 (1911), 139—146 [253, 254]
— Über den Nachweis von Tyrosol und Tryptophol in verschiedenen Gärprodukten Biochem Zeitschr 79 (1917), 232 [253, 254]
— und Lange, siehe 2
— und Pistschimuka, siehe 2
Ehrmann, R., Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blute Arch exp Path. u. Pharm 53 (1905), 97—111 [266, 275, 288]
— Zur Physiologie und experimentellen Pathologie der Adrenalinsekretion. Arch f exp Path u Pharm 55 (1906), 39 (265)
Elliot, T R, Die Wirkung des Adrenalins Journ of Physiol 32 (1905), 401 [264, 265]
— Die Kontrolle der Nebenniere durch den Splanchnicus Journ. of Physiol 44 (1912), 374 [264, 265].
— Notiz über die quantitative Bestimmung des Adrenalins Journ. Physiol. 46 (1913), 15—17; Proc Physiol. Soc [264, 288].
— und Durhan, H E, Über subkutane Adrenalininjektion Journ Physiol. 34 (1906), 490—498 [280].
Embden, G und v Furth, O., Über die Zerstörung des Suprarenins (Adrenalins) im Organismus Beitr z Physiol u. Path. 4 (1903), 421—429 [269, 272]
Emde, H, Beiträge zur Kenntnis des Ephedrins und Pseudoephedrins. Arch d. Pharm 244 (1906), 241—255 [248]
— Über Styrylaminbasen und deren Beziehungen zum Ephedrin und Pseudoephedrin. Arch d Pharm 244 (1906), 269 [248]
— Darstellung des 1-Phenyl-1-Äthyl-1-Amin und verwandte Verbindungen. Arch d. Pharm 253 (1915), 181—195 [248, 284].
— und Runne, Reduktion N-alkylierter Aminoacetone. Arch d. Pharm. 249 (1911), 354 [248, 284]
— — Alkylaminoalkohole Arch. d. Pharm 249 (1911), 371 [248, 284]
Emmerling, siehe 2

Emmerson, Über das Auftreten von p-Oxyphenyläthylamin im Emmentaler Käse IV Mitteilung Über die Bestandteile des Emmentaler Käses Zeitschr f physiol Chem. 59 (1909), 138 [253]
Eppinger, H, Zur Pathologie des viszeralen Nervensystems Zeitschr f. klin Med 67 (1909), 345 [278]
— Falta, W und Rudinger, K, Über die Wechselbeziehungen der Drusen mit interner Sekretion Zeitschr f klin Med 66 (1908), 1 und 67 (1909), 380 [277, 279]
Erb, W, Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektion. Arch. f exp Path u. Pharm. 53 (1905), 173—213 [274].
Evans und Ogawa, Die Wirkung von Adrenalin auf den Gasumsatz des isolierten Säugetierherzens Journ of Physiol 47 (1913), 446—459 [280]
Ewins, A J, Einige Farbenreaktionen des Adrenalins und verwandter Basen. Journ Physiol 40 (1910), 317 [287, 288]
— und Laidlaw, P. P., Die angebliche Bildung von Adrenalin aus Tyrosin Journ Physiol. 40 (1910), 275—278 [263]
— — Das Schicksal des p-Oxyphenyläthylamins im Organismus Journ of Physiol 41 (1911), 77 [257]
Falta, W, Studien uber den Purinstoffwechsel I Mitteilung. Zeitschr. f. exp. Path u Therap 15 (1914), 356—358 [280]
— und Ivcovic, L, Über die Wirkungsweise des Adrenalins bei verschiedener Applikation Wien. klin Wochenschr 51 (1909) [269]
Flacher, Über die Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin Arch f. Pharm. 242 (1904), 380 [249]
— Über die Spaltung des synthetischen d l-Suprarenins in seine optisch aktiven Komponenten. Zeitschr f physiol. Chem 58 (1908), 189 [262, 267]
Folin, O, Cannon, W. B. und Denis, W, Über eine neue kolorimetrische Methode zur Bestimmung des Epinephrins Journ Biol Chem 13 (1913), 477—483 [265, 288]
— und Denis, W, Über Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäureverbindungen als kolorimetrische Reagenzien Journ Biol. Chem 12 (1912), 239 [288]
Fourneau, Synthetische Ephedrine Journ of Pharm et Chim. (6), 25 (1907), 593 [268]
Frankel, A., Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis bei Morbus Basedowii Arch f exp Path u Pharm 60 (1909), 395 [266, 288]
Frankel, S. und Allers, R, Über eine neue charakteristische Adrenalinreaktion Biochem Zeitschr 18 (1909), 40 [287]
Frank und Isaac, Die Bedeutung des Adrenalins und des Cholins für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels Zeitschr. f exp Path u Therap. 7 (1910), 326—338 [278]
Franc, E und Isaac, S., Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. Arch. f. exp Path u Pharm 64 (1911), 293 [278].
Friedmann, Zur Kenntnis des Adrenalins (Suprarenin). Beitr. chem Physiol. Path 6 (1904), 92—93 [262].

Friedmann, Die Konstitution des Adrenalins. Beitr z. chem Physiol. u. Path 8 (1906), 95 [262]
Fröhlich, Eine neue physiologische Eigenschaft des d-Suprarenins Zentralblatt f Physiol. 23 (1909), 254—256 [281]
— Weitere Untersuchungen uber die physiologische Wirkung des d-Suprarenins Zentralbl. f. Physiol 25 (1911), 1—8 [281]
— und Pick, Die Folgen der Vergiftung durch Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Pepton, sowie der anaphylaktischen Vergiftung in bezug auf das vegetative Nervensystem. Arch f. exp Path. u Pharm 71 (1912), 23 [260, 281]
Fröhlich, A. und Pollak, L., Über Zuckermobilisierung in der überlebenden Kaltbluterleber Arch. f exp. Path. u Therap 77 (1914), 265 [279].
Fuchs und Roth, Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den respiratorischen Stoffwechsel. Zeitschr f exp. Path. u. Therap. 10 (1912), 187—190 [279]
— — Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Respirationsstoffwechsel Zeitschr f. exp Path u Therap 11 (1913), 55 [279]
— — Über die Wirkung des Adrenalins auf die Atmung Zeitschr f. exp Path u Therap. 12 (1914), 568—571 [279]
Furth, O von, Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren I Mitteilung Zeitschr. f physiol Chem. 24 (1898), 142 [262].
— Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz der Nebennieren. II Mitteilung. Zeitschr. f physiol Chem. 26 (1898), 15 [262]
— Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz der Nebennieren III Mitteilung Zeitschr f. physiol. Chem 29 (1900), 105 [262, 272]
— Zur Kenntnis des Suprarenins Beitr. z chem. Physiol u. Path. 1 (1901), 243—251 [262]
— Zur Kenntnis des Suprarenins (Adrenalins) Monatsh f Chem 24 (1903), 261—290 [262]
Gadamer, Über die Isomerie von Ephedrin und Pseudoephedrin Arch f Pharm. 246 (1908), 566—574 [248]
Gäbel, G. O., Über das Hordenin Arch Pharm 244 (1906), 435—441 [254, 256]
Gautier, siehe auch 1
Gautier, A., Über die Tyrosinamine. Bull Soc Chim. (III) 35 (1906), 1195—1197 [255].
Gautier und Etard, Über den Mechanismus der fauligen Garung der Eiweißsubstanzen und die dabei entstehenden Alkaloide. C. r. de l'Acad. 97 (1883), 263 und 325 [247].
— — siehe auch 1.
Gley und Guinquand, Beitrag zur Untersuchung der humoralen Wechselwirkungen Bull. Acad. Roy Belgique Classe des Sciences 1913, 888 [279]
Goldschmidt, G, Über das Ratanin. Monatsh. f. Chem. 33 (1912), 1379 [255].
— Die Struktur des Ratanins. Monatsh. f, Chem, 34 (1913), 659 [255].

Golla und Symes, Die reversible Wirkung von Adrenalin und einiger verwandter Pharmaka Journ. Pharmacol. u. Experiment. Therap. 5 (1913), 87 [276]
Gottlieb, R., Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Arch. f. experim Path. u. Pharm. 38 (1897) und 43 (1899), 286 [273]
Griffith, A. B., C. r. de l'Acad. 110 (1890), 416 [248].
Guareshi und Mosso, siehe 1.
Guber, Adrenalin (Suprarenin) als physiologisches Gegengift gegen Morphin. Arch f. exp Path. u. Pharm 75 (1914), 333—46 [271]
Guggenheim, M., Dioxyphenylalanin eine neue Aminosäure aus Vicia faba. Zeitschr. f physiol. Chem. 88 (1913), 276—284 [244, 263]
— und Löffler, W., siehe 2
Gunn, Die Wirkung von Adrenalin und Pituitrin auf den isolierten menschlichen Uterus Proc Royal Soc London 87 (1914), 551—556 [275]
— Über den Antagonismus zwischen Adrenalin und Chloroform, Chloral usw. in ihrer Herzwirkung, zugleich eine Untersuchung über die Hervorrufung rhythmischer Kontraktion am ruhenden Herzen durch Adrenalin Quart. Journ. of exp Physiol. 7 (1913), 1 [274].
Halle, W. L, Über die Bildung des Adrenalins im Organismus Beitr. z. chem Physiol u. Path 8 (1906), 276 [263]
Halpern, Über experimentelle Erzeugung von gefäßerweiternden Stoffen Arch f exp Path. u Pharm 73 (1913), 347 [280]
Handowski und Pick, Untersuchungen uber die pharmakologische Beeinflußbarkeit des peripheren Gefäßtonus des Frosches. Arch f exp. Path u. Pharm. 2 (1913), 89—101 [259]
Hari, P, Einfluß des Adrenalins auf den Gaswechsel. Biochem. Zeitschr 38 (1912), 23 [277, 280]
Hartmann, Die verschiedenen Einwirkungen von Adrenalin auf die Gefäße des Splanchnicus und peripheren Systems. Americ Journ. of Physiol. 38 (1915), 438—455 [275]
Hashimoto, Über den Einfluß unmittelbarer Erwärmung und Abkühlung des Wärmezentrums auf die Temperaturwirkungen von verschiedenen pyrogenen und antipyretischen Substanzen Arch. f. exp Path. u. Pharm. 78 (1915), 394—445 [277].
Hatiegan, J., Untersuchungen über die Adrenalinwirkung auf die weißen Blutzellen. Wien. klin. Wochenschr. 30 (1917), 1541 [271]
Heffter, A., Über zwei Cacteenalkaloide. Ber. d Deutsch. chem. Gesellsch. 27 (1894), 2975.
— und B., Über Cacteenalkaloide. II. Mitteilg. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 29 (1896), 216.
Henze, M., p-Oxyphenyläthylamin, das Speicheldrusengift der Cephalopoden Zeitschr. f. physiol. Chem. 87 (1913), 51 [254].
Heß und Müller, siehe 1 und 7.
Hirsch, Adrenalin und Wärmehaushalt. Zeitschr f. exp Path u. Therap. 13 (1913), 142—163 [277]
Hofmeister und von Fürth, O, Verfahren zur Darstellung der den Blutdruck steigernden Substanz der Nebennieren, 103 865 Kl. 30 vom 16. Juli 1898 [267].

Hofmeister und von Furth, O, Darstellung der Eisenverbindung der blutdrucksteigernden Substanz der Nebenniere 113811 Kl 30 vom 14. Dez. 1899 [2o7]

Jackson, Die Wirkung einiger Drogen auf die Bronchiolen. The Journ. of Pharm and experim Therap 5 (1914), 479 [261]

Janneret, J, Untersuchung uber die Zersetzung von Gelatine und Eiweiß durch die geformten Pankreasfermente bei Luftausschluß. Journ prakt. Chem. 15 (1877), 353 [246]

Januschke, Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur Arch f. exp Path u Pharm 66 (1911) [276].

Ingier, A. und Schmorl, G, Über Adrenalingehalt der Nebennieren Munch med. Wochenschr. 45 (1911), 2405 [265].

Johnson und Guest, Untersuchungen von Aminen. Chem. Journ. 42 (1909), 340—353 [248]

— — II Mitteilung. Synthese von 4-Nitro-Phenyläthylamin und 2 4-Dinitrophenyläthylamin Americ Chem. Journ 43 (1910), 310—322 [248]

Jonescu, Pharmakologische Untersuchungen uber Tetrahydronaphthylamin. Arch f exp. Path. u. Pharm. 60 (1904), 345—359 [252]

Iwao, Beiträge zur Kenntnis der intestinalen Autointoxikation Über den Einfluß von p-Oxyphenyläthylamin auf das Meerschweinchenblut Biochem Zeitschr. 59 (1914), 436 [259]

Kahn, Zur Frage des Serumgehaltes an adrenalinähnlichen Substanzen. Münch med Wochenschr 18 (1912), 692 [266]

Kawashima, Zur Kenntnis der Rindensubstanz der Nebennieren. Biochem Zeitschr 23 (1910), 332 [264].

Kehrer, E, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien Arch f Gynäk. 81 (1907), 160 [275]

— Der uberlebenhe Uterus als Testobjekt fur die Wichtigkeit der Mutterkornpräparate Arch. f exp Path u. Pharm 58 (1908), 366 [275].

Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Arch f. exp Path u Pharm. 67 (1912), 247—274 [279]

King, Zur Frage der Vermeidbarkeit der Adrenalinglucosurie durch Nicotin. Zeitschr f exp Path u. Therap 12 (1912), 152—154 [278].

Kleczkowski, Das Vorhandensein von Adrenalin im Blutserum der Glaukomkranken Klin Monatsbl f Augenheilk 1911, Okt [266].

Kleißel, Ein Beitrag zur Abhängigkeit der Adrenalinwirkung von der Alkaleszenz des Blutes Wien med Wochenschr 7 (1912), 455 [277].

Krauß, Die Jodsäurereaktion des Adrenalins. Biochem Zeitschr. 22 (1909), 131 [287]

Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Arch. f exp. Path. u. Pharm 57 (1907), 423 [2 9]

— Über die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Säure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm 57 (1907), 438 [269]

Ladenburg und Ölschlägel, Über das Pseudoephedrin Ber. d. Deutsch. chem Gesellsch. 22 (1889), 1823 [248, 251].

Laewen, Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin Arch. f exp Path. 51 (1904), 415 [273]
Langstein, siehe 5
Leersum und Rassers, Beitrag zur Kenntnis des experimentellen Adrenalin-Atheroms Zeitschr f. exp Path. u Therap 16 (1914), 230 [274]
Leger, Über das Hordenin, ein neues Alkaloid aus den Malzkeimen der Gerste. C. r de l'Acad 142 (1906), 108 [254, 256]
Loewe, S, Ist die peroiale Darreichung von Nebennierenpraparaten sinnvoll? Therap Monatsh. 32 (1918), 89—92 [272, 275]
Lówi und Meyer, Über die Wirkung synthetischer, dem Adrenalin verwandter Stoffe. Arch f. exp Path. 53 (1905), 213 [282]
Lohmann, siehe 3
Löw, O, Über die Natur der Giftwirkung des Suprarenins Biochem Zeitschr. 85 (1917), 295—306 [267].
Lussana, Wirkung des Adrenalins und des Cholins auf die Ruckenmarkreflexe der Schildkröte Arch internat de Physiol 2 (1912), 119 bis 141 [273, 277].
Langley, J N., Bemerkungen uber die physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes. Journ Physiol 27 (1901), 237 [275]
Leprince, M, Beitrag zum chemischen Studium der Mistel (Viscum album) C r de l'Acad. 145 (1907), 940 [246, 254, 285]
Macadie, Die Färbung der Lösung von naturellem Adrenalin Pharm Journ 31 (1910), 669 [268]
Mannich, Studien in der Reihe des Adrenalins. Arch f Pharm. 248 (1910), 127 [268, 282]
— und Jacobsohn, Über Oxyphenylalkylamine und Dioxyphenylalkylamine Ber d Deutsch chem Gesellsch 43 (1910), 189—197 [268]
— und Thiele, Über 1-Phenyl-1-Äthanolamin und verwandte Verbindungen. Arch d Pharm 253 (1915), 181—195 [248].
Mansfeld und Purjesz, Über die Unwirksamkeit der Antipyretica gegenuber dem Adrenalin. Pflügers Arch 161 (1915), 506 [278]
Marie, Wirkung des Adrenalins auf die vegetabilischen Toxine. Soc Biol. 78 (1915), 330 [270]
Meek und Eyster, Der Einfluß von Adrenalin auf die Herztätigkeit. Americ. Journ of Physiol 38 (1915), 1082 [274].
Meltzer, S J. und Meltzer, K., Über den Einfluß der Nebennierenextrakte auf die Pupille des Froschauges Zentralbl. f Physiol 18 (1904), 317 [275, 288].
Metzger, L, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes Münch med. Wochenschr. 12 (1902) [277]
Meyer, Zur Frage der Adrenalinwirkung auf den Coronarkreislauf Ber. klin. Wochenschr 20 (1913), 920 [274]
Miculicich, M., Über Glykosuriehemmung Arch f exp. Path. u. Pharm. 69 (1912), 128 [278]
Moore, a p-Oxy-m-Methoxyphenyläthylamin und die Spaltung des α-p-Oxyphenyläthylamins. Journ. Chem. Soc. London 99 (1910), 416—421 [282].

oog, Über den gegenseitigen Synergismus von normalem Serum und Adrenalin am Froschgefäß Arch f. exp Path. u. Pharm 77 (1914), 346 [266]

orita, S, Über die zuckertreibende Wirkung adrenalinähnlicher Substanzen Arch f. exp. Path u. Pharm. 78 (1915), 244 [252, 277, 278, 283]

agai, Deutsche med Wochenschr. 38 (1887) [248]

ardelli, Einfluß der Temperatur auf die Adrenalinglucosurie Arch. d. Pharmacol sperim. 17 (1914), 486—502 [278]

encki, M., Über die Zersetzung der Gelatine und des Eiweißes bei der Fäulnis mit Pankreas. Zeitschr. zum 40jähr Jubiläum des Prof. Valentin 1876, Bern [246].

Zur Geschichte der basischen Fäulnisprodukte. Journ. prakt. Chem. **26** (1882), 47 [246].

- Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweißes durch anerobe Spaltpilze. Monatsh 10 (1889), 506 [246]

euberg, C, Enzymatische Umwandlung aus Adrenalin Biochem. Zeitschr 8 (1908), 383 [287]

- und Welde, Phytochemische Reduktionen. III. Mitteilung Umwandlungen aromatischer und fettaromatischer Aldehyde in Alkohol Biochem Zeitschr 72 (1916), 325 [250].

ice, Rook und Courtright, Der Einfluß des Adrenalins auf die Atmung. Americ Journ. Physiol. 34 (1914), 326—331 [276]

ishi, Über den Mechanismus der Diuretinglucosurie Arch. f. exp. Path. u. Pharm 61 (1909), 401 [278]

ochsner de Conink, siehe 1

'Connor, Über Adrenalinbestimmung im Blute. Münch med. Wochenschr 27 (1911), 1439 [266, 289]

- Über den Adrenalingehalt des Blutes Arch f. exp. Path. u Pharm. **67** 195—232 [266, 289]

- Über die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion vom Splanchnicus. Arch. f exp Path u Pharm **68** (1912), 383 [265]

gawa, Beiträge zur Gefäßwirkung des Adrenalins. Arch. f. exp. Path u Pharm **67** (1911), 89—110 [273, 275].

liver, S und Schäfer, E A, Über die physiologische Wirkung von Nebennierenextrakt Proc. Physiol Soc 10, March. I—IV. Journ. Physiol. (1894) [274]

- — Die physiologische Wirkung von Nebennierenextrakt Journ. Physiol. 18 (1895), 230—276 [274]

arisot, Umwandlung des Blutfarbstoffes in Gallenpigment unter dem Einfluß des Adrenalins C. r de l'Acad. **153** (1911), 1518—1520 [269]

arnas, siehe 3.

auly, Zur Kenntnis des Adrenalins Ber d. Deutsch. chem. Gesellsch. **36** (1903), 2944—2949 [262, 267]

- Zur Kenntnis des Adrenalins. II. Mitteilung Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch 37 (1904), 1388—1401 [262, 267].

auly, Bemerkungen zu der Abhandlung des Herrn Böttcher Eine neue Synthese des Suprarenins und verwandter Verbindungen Ber d Deutsch. chem Gesellsch. 42 (1909), 484 [262]
- und Neukam, Über einige Derivate des Äthylbrenzkatechins. Ber. d Deutsch. chem Gesellsch. 41 (1908), 4151 [268]
'entimalli, Die Wirkung des Adrenalins und Paraganglins auf den Atmungsmechanismus. Arch. p l. scienze med. 87 (1913), 83—96 [276].
- und Quercia, Die Wirkung des Adrenalins, des Extraktes der „Nebenkörper" und der Hypophyse auf die Niere. Zentralbl f d ges inn. Med. u ihre Grenzgeb. 11 (1912), 642 [273].
'ictet und Gams, A, Synthese des Papaverins. Ber d Deutsch chem. Gesellsch 42 (1909), 2943 [244, 245]
- und Finkelstein, Synthese des Laudanosins. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch 42 (1909), 1979—1989 [245, 268].
- und Gams, A, Synthese des Papaverins Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch 42 (1909), 2943 [244, 245]
'ictet, A. und Gams, A, Über eine neue Methode zur synthetischen Darstellung von Isochinolinbasen Ber d Deutsch chem. Gesellsch. 43 (1910), 2384 [244, 245].
– und Spengler, Über die Bildung von Isochinolinderivaten durch Einwirkung von Methyl- auf Phenyläthylamin, Phenylalanin und Tyrosin. Ber d Deutsch. chem Gesellsch 44 (1911), 2030—2036 [244].
'itini, A. und Paterno, M, Experimentelle Untersuchungen uber das neue Mydriaticum Phenomydrol (Pitini). Arch. d. Farmacol sperim. 20 (1915), 540 [251]
'ollak, L, Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. Arch. f. exp Path u Pharm. 61 (1909), 149 [277]
– Zur Frage der Adrenalingewöhnung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 68 (1910), 69—74 [278, 281]
'orges, O., Über Hypoglykämie bei Morbus Addissonii, sowie bei nebennierenlosen Hunden Zeitschr f. klin Med. 69 (1909) [278]
'yman, Isochinolinderivate. IV. o-Dioxybasen. Die Umwandlung von 1-Keto-6, 7-Dimethoxy-2-alkyltetrahydroisochinolinen in 3,4-Dioxyphenyläthylalkamine. Journ. Chem. Soc. London 97 (1910), 264 bis 280 [268]
Rabe, Paul, Über das Ephedrin und Pseudoephedrin. Ber. d Deutsch. chem Gesellsch 44 (1911), 824 [248].
Ransom, Reaktion von Kartoffel-Tyrosinase auf Adrenalin. New York Medical Journ. 8 (1912), 407 [270, 287]
Reuter, siehe 2.
Rosenmund, Über p-Oxyphenyläthylamin. Ber d Deutsch. chem. Gesellsch. 42 (1909), 4778—4783 [256]
— Die Synthese des Hordenins, eines Alkaloids aus Gerstenkeimen und über (α)-p-Oxyphenyläthylamin Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 43 (1909), 306—313 [256]
Rowe, Die Sterilisierung von Adrenalinlösungen Amer. Journ. Pharm. 86 (1914), 145—149 [268].

Salkowski, E. und H., Über die Entstehung der Homologen der Benzoesäure bei der Fäulnis Zeitschr f physiol. Chem 7 (1882), 450 [257]

— — Über das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis entstehenden Säuren im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol Chem. 7 (1882), 161 [257]

Savopol, Wirkung der ultravioletten Strahlen auf die nekrotisierende Wirkung des Adrenalins C. r Soc. Biol 77 (1914), 459 [270].

— Verschwinden der neutralisierenden Eigenschaften des Adrenalins auf das Tetanustoxin nach der Bestrahlung mit ultraviolettem Licht C. r. Soc. Biol. 77 (1914) [270].

Sasaki, Über die biologische Umwandlung primärer Eiweißspaltprodukte. Eine einfache biochemische Darstellungsmethode von p-Oxyphenyläthylamin Biochem Zeitschr. 59 (1914), 429 [254, 255, 259, 284]

Schmid, Versuche zur Synthese des Ephedrins Arch. d Pharm 243 (1905), 73—78 [248].

— Über das Ephedrin und Pseudoephedrin Arch. d. Pharm. 246 (1908), 210 [248].

— Ephedrin und Pseudoephedrin Arch d. Pharm 249 (1911), 305 [248]

— Über das Ephedrin und Pseudoephedrin Arch d Pharm 252 (1914), 89—138 [248].

— Über das Ephedrin und Pseudoephedrin Arch d Pharm 253 (1915), 52—61 [248]

Schotten, Über das Verhalten des Tyrosins und der aromatischen Oxysäuren im Organismus Zeitschr f. physiol. Chem 7 (1882), 123 [257].

Schulz, Quantitative pharmakologische Studien Das Adrenalin und adrenalinähnliche Körper Hygienic Laboratory Bulletin Nr 55 (1909), Washington [281, 288].

Schultz, W. H , Experimentelle Kritik über neue das Adrenalin betreffende Ergebnisse Journ. Pharm Exp. Therap 1 (1909), 291 [272]

Seidell, Kolorimetrische Bestimmung von Adrenalin in getrockneten Nebennieren Journ. of Biol Chem. 15 (1914), 197—212 [287]

Spät, E , Über die Anhaloniumalkaloide Sitzungsber d Akad. d Wissenschaft. Wien 12/12 (1918) und Chem. Ztg. 43 (1919), 232 [255].

Spiro, Die aromatische Gruppe des Leims. Beitr. z. chem Physiol. u Pathol 1 (1910), 347 [246]

Starkenstein, E , Der Mechanismus der Adrenalinwirkung. Arch f exp Path u Therap 10 (1911), 78 [278]

Stenström, Das Pituitrin und die Adrenalinhyperglykämie Biochem Zeitschr. 58 (1914), 247—274 [278]

Stolz, Über Adrenalin und Alkylaminoacetobrenzkatechin. Ber d. Deutsch. chem Gesellsch. 37 (1904), 4149—4154 [262, 267, 268].

Stewart, Der Wirkungsmechanismus des Adrenalins bei der Erzeugung von Herzhypertrophie. Journ. of Pathol. and Bacteriol 17 (1912), 64—81 [274]

Stutzer, Über die Wirkung von Adrenalin auf Bakterien und Diphtherietoxin. Zeitschr f. Immunitätsforschung und exp. Therap. 22 (1914), 372 [270].

Takamine, J., Adrenalin, das aktive Prinzip der Nebenniere und seine Herstellungsweise. Americ. Journ. Pharm. 73 (1901), 523—531 [262].

Takamine, J, Die Isolierung des aktiven Prinzips der Nebenniere. Proc Physiol Soc 14. Dez XXIX—XXX; Journ. Physiol 27 (1901) [262]
Tiffeneau, Über das Monomethyl- und Dimethyl-3 4-dioxybenzylamin. Bull. Soc Chim de France (4) 9 (1911), 928—932 [268].
— Über die aktiven Gruppen in der Adrenalinreihe. Ch. Richet-Festschrift, Paris 1912, 399—412 [282]
— Vergleich der verschiedenen Adrenaline und ihrer Homologen hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Blutdruck beim atropinisierten Hund C. r de l'Acad. 161 (1915), 36—39 [282]
Torquati, T, Untersuchung über die Bildung von Hordenin während der Keimung der Gerstensamen. Arch. di farmacol. sperim 10 (1910), 62—70 [254, 286].
— Über die Gegenwart einer stickstoffhaltigen Substanz in den Keimlingen von Vicia Faba Arch di farmacol sperim 15 (1913), 213 [244].
— Über die Gegenwart einer stickstoffhaltigen Substanz in den grünen Hulsen von Vicia Faba. Arch. di farmacol. sperim. 15 (1913), 308 [244].
Trendelenburg, P., Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut, sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. Arch f. exp. Path. u. Pharm. 63 (1910), 161 [265, 266, 273, 288].
— Zur Physiologie der Nebennieren I. Mitteilung Einfluß des Blutdruckes auf die Adrenalinsekretion Zeitschr f Biol 57 (1911), 90—103 [265].
— Zur Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blut. Münch. med Wochenschr. 36 (1911), 1919 [265, 266, 288].
— Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur. Arch f. exp. Path u. Therap. 69 (1912) [276]
— Über die Adrenalinkonzentration im Säugetierblut Arch. f exp. Path u. Pharm. 79 (1915), 154—189 [265, 266, 288]
Tutin, F, Synthese in der Epinephrinreihe. II. Mitteilung. Journ Chem. Soc. London 97 (1911), 2495 [268]
— Caton, F W. und Hann, A. C. O., Synthese in der Epinephrinreihe. I. Mitteilung Journ Chem Soc London 95 (1909), 2113—2126 [268]
Venturoli und Gollerani, Beitrag zum chemisch-toxikologischen Studium des Adrenalins Giorn Farm Chim. 60 (1910), 97—105 [267]
Vincent, S., Über die allgemein physiologische Wirkung von Nebennierenextrakten Journ. of Physiol. 22 (1897), 111—120 [271]
Vögelmann, Niere und Nebenniere. Arch f exp. Path. u. Pharm. 74 (1913), 181—221 [266]
Vulpian, Notiz uber einige der Nebennierensubstanz eigentümliche Reaktionen. C r. de l'Acad 43 (1856), 663—665 [262, 287].
Waser, Über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung beim ac-Tetrahydro-β-naphthylamin und seinen Derivaten. Schweiz. Chem.-Ztg. 1 (1917), 12—15 [253].
Watermann, Über einige Versuche mit Rechtssuprarenin. Zeitschr f. physiol. Chem. 63 (1909), 290—295]277, 281, 288].
— Zur Frage der Adrenalinimmunität. Zeitschr. f. physiol Chem. 74 (1911), 273—281 [277, 278, 281].

Wiggers, Weitere Beobachtungen über die konstriktorische Wirkung des Adrenalins auf die zerebralen Gefäße Journ. of Physiol. 48 (1914), 109 [273]

Wilenko, Über den Einfluß des Adrenalins auf den respiratorischen Quotienten und die Wirkungsweise des Adrenalins. Biochem Zeitschr. 42 (1912), 44 [280]

Winterstein und Bisegger, Zur Kenntnis der Bestandteile des Emmentaler Käses III. Mitteilung. Versuche zur Bestimmung der stickstoffhaltigen Käsebestandteile. Zeitschr f. physiol Chem 47 (1906), 28 [246].

— und Kung, Über das Auftreten von p-Oxyphenyläthylamin im Emmentaler Käse IV Mitteilung Über die Bestandteile des Emmentaler Käses Zeitschr. f physiol Chem. 59 (1909), 138 [253, 284]

Wohl und Berthold, Über die Darstellung der aromatischen Alkohole und ihre Acetate Chem Zentralbl 1910, II, 642 [248]

Zanfrognini, A, Eine neue kolorimetrische Methode der Adrenalinbestimmung Deutsche med Wochenschr. 35 (1909), 1752 [287]

Zuckerstein, Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße verschiedener Abschnitte der Niere des Frosches und die Veränderungsfähigkeit dieser Wirkung Zeitschr. f Biol 67 (1916), 293—306 [273]

Zulzer, G., Zur Frage des Nebennierendiabetes. Berl klin Wochenschr. 48 (1901) [277]

— Experimentelle Untersuchungen uber den Diabetes Berl klin. Wochenschr. (1907), 474 [277]

10. Das Indoläthylamin.

Braun, F, Über ein neues Produkt der Pankreasselbstverdauung. Beitr. z. chem. Physiol u. Pathol 3 (1903), 439—441 [290]

Ehrlich, F, Über Tryptophol (β-Indoläthylalkohol), ein neues Gärprodukt der Hefe aus Aminosäuren Ber. d. Deutsch chem Gesellsch. 45 (1912), 883—889 [291]

Ewins, Die Synthese des 3-β-Aminoäthylindols. Journ. Chem. Soc. London 99 (1911), 270—273 [291]

— und Laidlaw, P. P., Die Synthese von 3-β-Aminoäthylindol und seine Bildung aus Tryptophan. Proc. Chem Soc. 26 (1910), 343 [291].

— — Das Schicksal des Indoläthylamins im Organismus. Biochem Journ. 7 (1913), 18—25 [292].

Guggenheim und Löffler, W., siehe 2

Herter, C., Die Beziehung von nitrifizierenden Bakterien zu der Urorosein-reaktion von Nenki und Sieber. Journ of Biol Chem. 4 (1908), 238 [292].

Homer, Die Ausscheidung von Kynurensäure im Harn von Hunden nach Verabreichung von Tryptophan. Journ. of Biol Chem 22 (1915), 391—488 [289]

— Eine Methode zur Bestimmung des Tryptophans in Proteinen unter Verwendung von Baryt als hydrolysierendes Agens. Journ. of Biol. Chem. 22 (1915), 369—391 [289]

Hopkins, F G und Cole, S. W, Ein Beitrag zur Chemie der Eiweißstoffe. 2. Teil. Die Konstitution des Tryptophans und die Wirkung der Bakterien auf letzteres. Journ. of Physiol. 29 (1903), 451 [289].

Laidlaw, Die physiologische Wirkung von Indoläthylamin. Biochem. Journ 6 (1912), 141—150 [294].

Swain, R. E, Weiteres uber Skatosin. Beitr. z. chem Physiol. u. Pathol. 3 (1903), 442—445 [290].

11. Schlußkapitel.

Abderhalden, Organsubstanzen mit spezifischer Wirkung Pflugers Arch. 162 (1915) [297].

Abelin, J, Beitrage zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der proteinogenen Amine auf den Stickstoffwechsel schilddrusenloser Hunde. Biochem Zeitschr. 93 (1918), 128—148 [297].

Abelous und Bardier, Vergleichende Wirkung von Urohypertensin und Trimethylamin C. r. Soc Biol. 61 (1909), 347 [298].

— — siehe auch 2

Aldrich, Über das Vorkommen histidinähnlicher Substanzen in der Schleimdrüse (hinterer Lappen). Journ. of Amer. Chem Soc 37 (1915), 203—208 [296].

Aronson und Sommerfeld, Die Giftigkeit des Harns bei Masern und anderen Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 37 (1912), 1733 [298].

Asher, Beiträge zur Physiologie der Drusen. XXIX. Mitteilung. Nachweis der Stoffwechselwirkung der Schilddruse mit Hilfe eines eiweißfreien und jodarmen Schilddrusenpräparates. Biochem. Zeitschr. 80 (1916), 259 [297]

Baylıß und Starling, Der Mechanismus der Pankreassekretion Journ. Physiol 28 (1902), 325—353 [296].

Berlin, E., Ein Beitrag uber die wirksamen Substanzen der Blutgefäßdrusen. Zeitschr. f. Biol. 68 (1918), 371 [297].

Berlin und Kutscher, Untersuchungen von bei Meningitis cerebrospinalis epidemica gewonnenen Lumbalflüssigkeit auf toxische Substanzen Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 82 (1916), 506 [297].

Bouchardt, siehe 1.

Dakin und Ransom, Behandlung des Diabetes. Journ of Biol. Chem. 2 (1907), 305 [296].

Dale, Die Wirkung von Extrakten der Hypophyse. Biochem. Journ. 7 (1912), 427—446 [295].

Dixon und Hamlin, Sekretin- und Alkaloidwirkung Journ. of Physiol. 39 (1909), 314 [296].

Dörr, Über Anaphylaxie Wien klin Wochenschr 9 (1912), 331 [298]

Dittler, R., Über die Wirkung des Blutes auf den isolierten Dünndarm II. Mitteilung. Zeitschr. f. Biol. 68 (1917), 223—256 [297].

Forster, Die Behandlung des Diabetes mit Sekretin. Journ. of Biol Chem. 2 (1906), 297 [296].

Fühner, Pharmakologische Untersuchungen uber die wirksamen Bestandteile der Hypophyse Zeitschr f d ges exp. Med 1 (1913), 397 [295, 296]
— siehe auch 3 und 7.
Funk, C, Über die chemische Natur der Substanz, welche eine durch Futterung mit Reis hervorgerufene Polyneuritis bei Vögeln heilt. Journ of Physiol 43 (1911), 395—400 [63, 295]
— Die Darstellung der Substanz aus Hefe und anderen Nahrungsmitteln, deren Abwesenheit bei Vögeln Polyneuritis verursacht. Journ of Physiol. Vol. XLV, Nr. 1 u 2 (1912) [295].
— Fortschritte der experimentellen Beriberiforschung in den Jahren 1911 bis 1913. Münch. med. Wochenschr 36 (1913). 1997 [295].
— Weitere experimentelle Studien über Beriberi. Die Wirkung gewisser Purin- und Pyrimidinderivate. Journ of Physiol. Vol XLV, H 2 (1913) [295].
— Die stickstoffhaltigen Bestandteile des Citronensaftes Biochem. Journ. 7 (1913), 81 [295]
— siehe auch 8
— und Macallum, A., Studien uber das Wachstum. IV. Mitteilung. Die Wirkung der Hefefraktionen auf das Wachstum der Ratten. Journ of Biol. Chem. 27 (1916), 63—70 [295]
— und Poklop, J, Das Studium gewisser Ernährungsbedingungen hinsichtlich des Problems des Wachstums bei Ratten. Journ of Biol. Chem. 27 (1916), 1 [295].
Gubary, A., Über die klinische Untersuchung des Blutserums auf vasokonstringierende Substanzen Zentralbl f d ges Med. u. ihre Grenzgebiete Nr 9 (1913), 392 [297]
Guber, Über die Anwesenheit von gefäßverengernden Stoffen im Blutserum V. Kongreß russischer Therapeuten 1913 [297].
Guggenheim, M., Beitrag zur Kenntnis des wirksamen Prinzips der Hypophyse. Biochem Zeitschr 65 (1914), 189 [296]
Handowsky und Pick, Über die Entstehung vasokonstriktorischer Substanzen durch Veränderung der Serumkolloide Arch. f. exp Path. u. Pharm 71 (1913), 62 [298].
le Heux, W. J, Cholin als Hormon der Darmbewegung. Pflügers Arch. d Physiol 173 (1918), 8—27 [297].
Höchster Farbwerke, Verfahren zur Darstellung einer hochwirksamen Substanz aus Hypophysenextrakten. D. R. P. Nr. 26 419 Kl. 30 h [295, 296]
Kaufmann, Über den Einfluß der Organextrakte auf die Blutgefäße. Zentralbl f. d. ges inn Med. u ihre Grenzgebiete 7 (1913), 686 [297]
Lalou, S, Veränderungen in der Menge und in der Zusammensetzung des Pankreassaftes im Verlauf der durch Sekretin hervorgerufenen Sekretionen. C. r de l'Acad. 151 (1910), 824 [296].
Oliver und Schäfer, E. A., Über die physiologische Wirkung von Extrakten der Hypophyse und anderer drüsigen Organe. Journ. Physiol. 18 (1895), 277 [295]

Pfeiffer und Albrecht, Zur Kenntnis der Harntoxizität des Menschen bei verschiedenen Krankheiten Zeitschr. f. d. ges Neurol u Psychiatrie 9, 577 [298].

Popielski, Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanals (Magen-, Dick- und Dunndarm), sowie des Gehirns, Pankreas und Blutes und uber die chemischen Eigenschaften des darin wirkenden Körpers. Arch f. d. ges. Physiol. 128 (1909), 191 [296].

— siehe auch 7

Robertson, Experimentelle Studien über das Wachstum III Mitteilung. Die Wirkung des Vorderlappens der Hypophyse auf das Wachstum der weißen Maus. Journ. of Biol. Chem. 24 (1916), 385—407 [296].

— Isolierung und die Eigenschaften des Tethelins, die wachstumsbeeinflussende Substanz des Vorderlappens der Hypophyse. Journ. of Biol Chem. 24 (1916), 409—421 [296]

Romeis, B., Experimentelle Untersuchungen uber die Wirkung innersekretorischer Organe 6. Mitteilung. Pflügers Arch. d. Physiol. 173 (1918), 422—497 [297]

Le Sourt und Pagnier, Über die gefäßverengernde Wirkung der Blutplättchenextrakte auf die isolierten Arterien. Soc. Biol. 76 (1914), 587 [297].

Taylor und Piarce, Die Natur der blutdrucksenkenden Substanz im Harn und in den Geweben des Hundes Journ. of Biol. Chem. 15 (1913), 213 [298].

Vincent und Sheen, Über die physiologische Wirkung von Extrakten der Nerven, Muskeln und anderer Organe. / Journ. of Physiol. 28 (1902), Anhang XIX [297].

Vögtlin und Macht, Isolierung einer neuen Substanz im Blut. Deutsche med. Wochenschr. 4 (1914), 191 [297].

Williams, Die Chemie der Vitamine. The Philippine Journ. of Science 11 (1915), 49—57 [295].

— Eigenschaften der Oxypyridine Journ. of Biol. Chem. 25 (1916), 437—445 [295].

2628
E96,92Z
113N20

Sachregister.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A G., Würzburg.